

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 162

ÉTUDE CRITIQUE
DES
PROCÉDÉS DE VACCINATION ANTICHOLÉRIQUE

(Travail du Laboratoire de Médecine coloniale, Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Juin 1933

PAR

Antoine-Jean-Albert CARBONEL

Né à CAEN (Calvados), le 26 octobre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MANDOUL, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		DAMADE, agrégé	
		PIÉCHAUD, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 162

ÉTUDE CRITIQUE
DES
PROCÉDÉS DE VACCINATION ANTICHOLÉRIQUE

(Travail du Laboratoire de Médecine coloniale, Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Juin 1933

PAR

Antoine-Jean-Albert CARBONEL

Né à CAEN (Calvados), le 26 octobre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. MANDOUL, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		DAMADE, agrégé	
		PIÉCHAUD, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.			MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
id.....	DELMAS-MARSALET.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.			MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.....	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			MM. CABANNES.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.
id.....	Clinique dentaire.....		DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MA MARRAINE

MADemoiselle BLANCHE MAUBANT

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MANDOUL

*Professeur de Zoologie et de Parasitologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,*

*Docteur ès sciences,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier du Nichan-Iftikhar,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

Je m'acquitterai d'un très agréable devoir de reconnaissance en remerciant M. le Professeur Bonnin, Professeur de médecine coloniale à la Faculté de médecine de Bordeaux, qui a bien voulu, et avec tant de bienveillante courtoisie, mettre à ma disposition la riche documentation de son laboratoire de pathologie exotique, documentation qui m'aurait, sans doute, été de bien peu de chose s'il ne m'eût aussi souvent guidé de ses précieux conseils.

Qu'il me permette de lui apporter ici le juste tribut de mon admiration et de mon respect.

ÉTUDE CRITIQUE

DES

PROCÉDÉS DE VACCINATION ANTICHOLÉRIQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Il nous'a semblé utile, au début de ce travail consacré à l'étude comparée des résultats donnés par l'application, à la sauvegarde de larges masses humaines, des procédés divers de vaccination anticholérique, de placer une courte étude résumant les efforts successifs de ceux qui ont élaboré et perfectionné les méthodes et les procédés de la vaccination anticholérique.

I. — La découverte de Ferran.

La vaccination anticholérique est entrée pour la première fois dans le domaine scientifique officiel le 13 avril 1885, lors de la séance de l'Académie des sciences de Paris, où fut présenté le mémoire expédié sous forme de lettre, en date du 31 mars 1885, depuis Tortose (Catalogne), par le médecin espagnol Jame Luis Ferran [26] ⁽¹⁾.

(1) Les chiffres placés à la suite des noms d'auteurs correspondent aux numéros de la bibliographie.

Dans cette communication (1), premier acte de la longue et dure lutte qu'il eut à soutenir pour faire reconnaître tant la valeur que la priorité de sa découverte, J. Ferran, montrant les effets de l'injection à l'homme et aux animaux de laboratoire des vibrions cholériques vivants, issus d'une culture en bouillon et directement isolés sur plaques de gélose, à partir des selles cholériques, décrivait l'ensemble des phénomènes que nous nommons, aujourd'hui, tant réaction locale que réaction générale, et il ajoutait :

« Si l'on prend un lot de cobayes et si on leur injecte une quantité moitié moindre que la dose qui suffirait à les tuer, ils acquièrent une immunité qui les rend capables de résister à des doses qui, auparavant, les auraient infailliblement tués.

» Pour que ce résultat soit mis hors de doute, on n'a qu'à prendre deux lots de cobayes du même âge, un des lots ayant été préalablement doué d'immunité au moyen d'injections. Si l'on injecte aux individus de ces deux lots des doses mortelles, ceux qui ont été préalablement cholérisés résistent, tandis que les autres succombent ou deviennent gravement malades. »

Enfin, après avoir étudié plus spécialement les réactions de l'homme à la cholérisation expérimentale, il se croit autorisé à conclure :

1° à la possibilité de la cholérisation chez l'homme comme chez les cobayes par la voie hypodermique;

2° que la prophylaxie de la cholérisation s'obtient au moyen d'injections à virulence ou à dose graduées.

Il termine par ces mots : « Je me tiens à la disposition

(1) Dès février 1885, J. Ferran avait déjà communiqué les résultats de ses recherches à l'Académie royale de médecine et de chirurgie de Barcelone, obtenant de cette Compagnie, le 11 du même mois, un vote favorable. Cf. *Inoculation préventive contre le choléra asiatique*, par J. Ferran, avec la collaboration du docteur A. Gimeno et de J. Pauli, traduction de E. Duhouréau, de Cotterets, Paris, Société d'éditions scientifiques, 1893.

de l'Académie pour reproduire sous ses yeux les expériences que je viens de décrire. »

Il nous paraît maintenant utile de donner quelques détails sur la suite donnée à cette invitation.

Voici d'abord ce qu'écrivit à ce sujet Metchnikof [63] dans son livre sur l'*Immunité* : « Pour contrôler les assertions de Ferran, un grand nombre de savants s'en furent en Espagne et revinrent complètement désillusionnés. Malgré cela, quelques années plus tard les expériences fondamentales de Ferran furent confirmées par différents expérimentateurs. »

Pour le surplus, l'article de J. Ferran intitulé : *Revendication de priorité à propos des travaux de N. H. Haffkine sur la vaccination anticholérique* [28], nous éclaire pleinement sur les critiques qu'eut à supporter l'œuvre de Ferran.

En effet, si la première commission du Gouvernement espagnol, celle de mai 1885, présente un rapport favorable, tout en demandant quelques éclaircissements supplémentaires, la seconde commission, en ses rapports du 3 octobre et 5 décembre, se montre franchement hostile, isolant d'une façon arbitraire de l'ensemble du travail accompli les résultats défavorables afférents à deux localités :

« Le nombre de cas à partir du sixième jour après l'inoculation a été de 4 p. 100 plus élevé parmi les inoculés que parmi les non inoculés, et la morbidité générale dans une des deux localités en question a été également plus élevée parmi les inoculés. »

Tout aussi défavorable est au surplus le rapport de la commission française présidée par Pasteur, qui se fonde avant tout sur le peu de valeur des statistiques mortuaires espagnoles, rapport suivi d'ailleurs dans ses conclusions par ceux des délégués belges, italiens et portugais. De plus, le délégué russe se montra si franchement hostile que son Gouvernement, lors de l'épidémie de 1892, rejeta purement et simplement la demande de Pasteur d'essayer en Russie la vaccination anticholérique.

Pourtant, ce n'était pas là pour Ferran le premier essai de vaccination, puisque, dans son laboratoire de Tortose, il s'était montré déjà apte à préparer des vaccins « pastoriens » contre le charbon, le rouget et vibron septique. En tout cas, en ce qui concerne son vaccin anticholérique, il en a distribué environ 150.000 doses à plus de 50.000 sujets, dont 300 médecins, et cela de 1887 à 1897, c'est-à-dire pendant dix ans.

Quels furent les résultats qu'il obtint ? Nous le verrons dans un chapitre ultérieur; en tout cas ces faits permettent d'appeler Ferran le père de la vaccination anticholérique, laissant volontairement dans l'ombre, étant données l'époque et la jeunesse de la science bactériologique d'alors, tout ce qu'il peut y avoir de rudimentaire dans sa technique d'obtention du vaccin lui-même.

II. — Travaux d'Haffkine [37].

Nous voici maintenant en présence des recherches presque contemporaines de W. M. Haffkine, le second chercheur qui a pu porter à l'appui de ses hypothèses et de sa technique une statistique suffisamment large pour prouver la valeur certaine de l'application pratique de ses idées.

W. M. Haffkine, préparateur de l'Institut Pasteur, veut reprendre entièrement le problème, et lui, qui reprochera à Ferran de rappeler par son empirisme « La pratique pré-jennerienne de la vaccination », prétend appliquer, dans le domaine de la vaccination anticholérique, les strictes disciplines pastoriennes.

Il nous faut pourtant signaler qu'à cette époque (1892), Haffkine pouvait déjà avoir eu connaissance des travaux de Gamaleta, qui, dès 1880, avant de venir se fixer, deux ans plus tard, à l'Institut Pasteur de Paris, poursuivait à l'Institut antirabique d'Odessa des recherches sur la vaccination antivibrionienne chez l'animal, mais ces recherches ne

portaient que sur le vibron de Metchnikoff, semblable mais non identique au vibron de Koch ou vibron cholérique.

Voici donc comment se posait le problème à l'esprit d'Haffkine. Obtenir d'abord deux degrés de virulence pour le vibron cholérique, le virus de faible degré étant destiné à préparer l'individu devant recevoir le second virus, dit virus exalté.

S'attachant toujours aux idées pastoriennes, Haffkine s'efforça d'obtenir un virus fixe, ce qui n'était pas tâche commode, étant donnée l'extrême variabilité du vibron cholérique; d'ailleurs, il restait quelque inquiétude dans l'esprit du chercheur, car il a pu écrire : « Le point capital est de savoir si le liquide est resté virus ou est devenu vaccin. »

Haffkine parvint cependant à résoudre le problème par une technique complexe comportant avant tout les passages successifs à l'animal et les cultures en atmosphère sur-oxygénées.

Les résultats expérimentaux ne déçurent certes point l'attente, car l'animal inoculé par voie intraveineuse se montrait résistant au vibron cholérique, comme par quelque voie d'introduction que l'on ait pu choisir. De plus, le virus atténué ne produisait point d'escarres au lieu d'inoculation. Mais de ces résultats passer à l'application sur l'homme de cette même méthode, cela paraissait certes au moins hardi, voire dangereux, et telle fut d'ailleurs l'opinion de nombreux médecins avec qui Haffkine put se trouver en contact aux Indes, lors de son séjour de 1895.

Il fit donc sur lui-même les premières expériences, s'injectant à lui-même, le 18 juillet 1892, par voie sous-cutanée, une dose triple de virus atténué; il ne ressentit qu'un léger malaise, mais fut affecté d'une réaction locale assez notable. Le 24 du même mois, dans les mêmes conditions, il passa au virus exalté avec pour résultat seulement une réaction très légère, sans malaise général.

Enfin, ce fut avec les mêmes bons résultats qu'il put sou-

mettre à sa méthode soixante autres personnes de son entourage.

Il crut alors être autorisé à employer son vaccin dans d'autres conditions sur une plus vaste échelle. Il s'embarqua donc pour les Indes, où il commença ses premières expériences en mars 1894.

Gêné dans son action par l'incrédulité presque générale des médecins indiens, se heurtant à l'état extrêmement arriéré de la population indigène, obligé, d'autre part, de guetter l'apparition d'épidémies massives, il obtint cependant des résultats assez probants pour rendre désormais certaine la valeur de la vaccination anticholérique. On trouvera dans un chapitre spécial quelques statistiques extraites de son travail à l'appui de cette affirmation. Haffkine se crut lui-même autorisé à conclure, affirmant : « Pendant les quatorze mois que dure l'effet du vaccin, le nombre de cas chez les vaccinés n'est que le dixième de ce qu'il est chez les non-vaccinés. »

III. — Vaccins à virus tué.

Gamaléia, en 1898, le premier, songea à utiliser un virus tué, ouvrant ainsi une voie que la technique moderne ne devait plus quitter. C'est en effet à ce type de vaccin qu'appartiennent ceux utilisés de nos jours par voie sous-cutanée; citons parmi ceux-ci le vaccin de l'Institut Pasteur de Paris, dû à Salimbéni, et dont l'apparition date de 1913. Il est constitué par une suspension en sérum physiologique de vibrions cholériques tués par un chauffage d'une heure à 56 degrés. On trouvera d'ailleurs la description de ce vaccin, ainsi que celle de ses homologues étrangers, au chapitre suivant.

IV. — Vaccins sensibilisés.

Besredka [6], à l'Institut Pasteur de Paris, s'engage, dès 1902, pour obtenir l'atténuation du germe, sur une voie un

peu différente mais originale; il s'adresse, en effet, directement au sérum spécifiquement antagoniste du germe, et le vaccin anticholérique fut un des premiers bénéficiaires de la mise au jour de cette méthode.

Besredka, sensibilisant des vibrions cholériques par l'action du sérum contraire, obtint un vaccin qui, chez le lapin, produisait une immunité rapide et durable, et cela sans production d'aucune réaction inflammatoire.

Cette méthode a pris plus tard au Japon une grande extension; un institut scientifique spécial, l'Institut Kitasato, pour l'étude des maladies contagieuses, est même devenu le centre spécial de préparation et d'étude de cette sorte de vaccin.

Etudié d'abord au laboratoire en 1916 par Takano, le vaccin sensibilisé fut appliqué la même année en grand et avec plein succès par Takano [91] lui-même, Shiga et Yabé [88] lors de l'épidémie de Tokio. Depuis, ce vaccin continue à être au Japon l'objet de nombreux travaux et son emploi s'est très largement généralisé, au point de devenir presque exclusif de tout autre procédé.

V. — Vaccination « per os ».

Metchnikof [64] dès 1896, Choukévitch [49] en 1910, tentent de résoudre le problème de la vaccination par la bouche, mais leurs expériences restent peu concluantes. Pourtant, Shiga [87], en 1907, prétendait déjà avoir immunisé le cochon d'Inde en lui faisant absorber une émulsion de vibrions cholériques avec du glucose en solution dans l'eau à 50 p. 100. Les cobayes ainsi traités résistaient à une dose mortelle de vibrions cholériques injectés soit dans le péritoine, soit dans la cornée. Cependant, les réactions d'immunité des filtrats d'organes intestinaux ou autres étaient identiques à celles fournies par les organes d'animaux normaux.

Il faut attendre 1922, avec Besredka [8 et 9], pour que

le problème, sortant du domaine de la spéculation scientifique pure, ait trouvé une base expérimentale solide, permettant l'extension aux opérations pratiques de vaccination humaine.

Besredka avant tout posa le principe qu'il était nécessaire, avant l'absorption des vibrions cholériques, d'irriter l'intestin ou de sensibiliser celui-ci, suivant son expression, par l'administration préalable de bile de bœuf agissant comme mordant.

D'autre part, Masaki [62] en 1922, Golovanof [35] en 1923, confirment cette action sensibilisante de la bile prise par la bouche; de même d'ailleurs que Gamaléia [32], qui, en dehors de la technique de Besredka, n'obtient sur les animaux que des résultats négatifs.

En 1923, Glotof [33] confirme les résultats de Besredka par des expériences très démonstratives immunisant *per os* 9 lapins : il obtient 7 succès complets, les animaux ainsi traités résistant à une double dose mortelle de vibrions cholériques introduits par voie veineuse.

Quant à Pévérèlli [70], s'il ne reconnaît pas la nécessité absolue de la bile en tant que sensibilisant préparatoire à toute tentative de vaccination par la bouche, il précise pourtant qu'à la suite de cette vaccination on assiste à l'apparition dans le sérum sanguin de nombreux anticorps.

Ce n'est point cependant que les idées de Besredka aient remporté l'approbation unanime, puisque, dès 1923, Klüchin et Vogodtschikof [54] avaient dénié à la vaccination par la bouche toute valeur pratique. De même, G. C. Maitra [61], en 1926, ne veut pas conclure, accusant au moins les vaccins commerciaux de donner de mauvais résultats vu leur faible teneur en vibrions cholériques. Et Otten et Kirschner [69], tout en reconnaissant l'innocuité de la bile administrée par la bouche, nient la valeur des statistiques de Besredka et, lui reprochant, en dehors de ses expériences de laboratoire, d'avoir complètement échoué quand il a fallu prouver que la vaccination *per os* était au moins

égale à la vaccination sous-cutanée, réclament une expérience portant sur de larges masses humaines et aux statistiques rigoureuses et homogènes, donc seules vraiment démonstratives.

Ajoutons d'ailleurs qu'en 1927 Engelhardt et Ray [24] arrivent à peu près aux mêmes conclusions.

Nous passerons maintenant en revue les auteurs qui ont donné à la méthode une application pratique.

Dès 1922, Zabolotny [103] recommande l'emploi du vaccin *per os* et fait des expériences sur lui-même et son entourage, notant la résistance parfaite à l'ingestion de cultures vivantes sans aucun symptôme morbide, et donne les résultats des vaccinations par voie buccale effectuées lors des épidémies de cette époque en Russie. En 1923, Korobkova et Zenine [53] confirment son opinion en donnant d'autres exemples de vaccination *per os* dans un milieu, certes restreint, mais propre à être rigoureusement observé (Ecole militaire).

Enfin, et surtout, nous devons citer, en dehors des expériences aux Indes françaises (1925-1926-1927), la grande expérience de Russell [78] (1925-1927), aux Indes, qui, vu sa large extension, sa parfaite exécution, la rigueur de ses statistiques, servira comme de clef de voûte à notre étude critique de la vaccination *per os*, nous fournissant en faveur de cette méthode les arguments les plus précis et sans doute les plus solides.

L'expérience de Sarramon [85] en Indochine, de 1924 à 1930, ne fera que nous confirmer dans notre opinion.

VI. — Immunisation par l'antivirus.

En 1923, apparaît une idée tout à fait neuve et qui ouvre la voie vers un mode jusque-là insoupçonné de protection antimicrobienne.

A cette époque, en effet, Besredka et Golovanof [12] arrivent à prouver expérimentalement que les cultures filtrées

de vibrions cholériques ou antivir⁽¹⁾, sans présence dans le produit utilisé de vibrions cholériques, créent une immunité qui, tout en ne s'accompagnant pas de production d'anticorps, protège cependant de façon certaine vis-à-vis de ceux-ci. En particulier, Golovanof [53] montre que l'injection sous-cutanée de un à deux centimètres cubes du filtrat en cause, de même d'ailleurs que l'administration de celui-ci par voie intrapéritonéale, protège à coup sûr le lapin ou le cobaye contre l'inoculation par voie veineuse d'une et quelquefois deux doses mortelles de vibrions cholériques.

Il faut dire cependant qu'à la même date, Képinof [53] s'attacha à démontrer que l'antivirus cholérique ne possédait aucune valeur spécifique de protection, alors que des filtrats obtenus dans les mêmes conditions à partir de *Bacillus prodigiosus*, et surtout de *Proteus*, protégeaient au contraire l'animal contre le vibron cholérique. De telles affirmations, si décevantes, furent mises à néant par d'autres expériences de Golovanof [36] la même année, et de Tudaronai [95] en 1925.

Ces auteurs ont montré, en effet, que cette résistance était toute temporaire, due seulement à la leucocytose qui suit immédiatement l'administration des filtrats.

En effet, si les animaux préparés par les filtrats cholériques ne sont soumis que douze jours après seulement à l'action du vibron, on s'aperçoit que seuls alors résistent ceux qui ont reçu le filtrat cholérique, alors que les autres, qui ont reçu les filtrats hétérogènes, succombent de même que les animaux témoins.

Les affirmations de Képinof ne peuvent donc plus maintenant entrer en ligne de compte, et l'immunisation par

(1) Voici quel est le schéma du mode de préparation de l'antivirus cholérique d'après Besredka et Golovanof.

Les cultures en bouillon de vibrions cholériques sont tenues à l'étuve de huit à dix jours, puis filtrées, ce filtrat est ensuite réensemencé avec les mêmes vibrions gardés à 37° C. pendant huit jours et filtré de nouveau.

Ce second filtrat fut employé par voie sous cutanée, à la dose de 1 à 2 cc. pour un cobaye du poids de 400 grammes.

antivirus spécifique semble désormais assise sur une base expérimentale suffisante.

Urbain [96], en 1929, a apporté d'ailleurs une nouvelle preuve de la solidité de l'immunité qu'apporte l'utilisation de l'antivirus cholérique. Il a pu prouver que l'injection intrarachidienne de l'antivirus cholérique protège le lapin contre l'introduction par la même voie de vibrions cholériques virulents; et cependant, la voie intrarachidienne représente la voie d'introduction la plus sévère puisque par cette voie $1/8.000^e$ et même $1/12.000^e$ de culture de vibrions cholériques sur gélose suffisent à provoquer la mort de l'animal, ou au moins une grave méningo-encéphalite.

Ajoutons que jusqu'ici l'antivirus cholérique ne semble pas avoir été appliqué pratiquement à la lutte contre les épidémies cholériques.

VII. — Le « bactériophage » de d'Hérelle.

Le bactériophage de d'Hérelle peut se définir comme un principe ultra-microscopique, filtrant, capable de reproduction et adapté à la lyse de certains germes vis-à-vis desquels il se comporte comme un parasite.

Un tel principe, virulent pour le vibron cholérique, a été découvert, en 1923, par d'Hérelle [39] lui-même, aussi bien dans les selles des malades de choléra que dans celles des convalescents. Ayant pu obtenir un bactériophage anticholérique de virulence maxima, d'Hérelle pensa à utiliser celui-ci dans la prophylaxie du choléra en le faisant absorber par les sujets à immuniser. Il eut l'idée ingénieuse de l'ensemencer dans les puits des régions contaminées, créant ainsi une vaccination anticholérique collective des usagers de ces puits.

Au I^{er} Congrès international de microbiologie, d'Hérelle [44] a donné un compte rendu très remarquable des résultats que lui-même et ses collaborateurs obtinrent aux Indes, dès 1927, par ce procédé qui détermina dans un certain nombre de

localités, la disparition brusque de l'épidémie cholérique⁽¹⁾.

Parmi toutes les expériences que d'Hérelle a rapportées, nous en résumerons une très démonstrative :

En 1930, Asheshov applique cette méthode d'ensemencement des puits à Puri, centre célèbre du pèlerinage dit « du char de Jagernauth », mais aussi lieu d'élection de l'endémo-épidémie cholérique.

Asheshov choisit un quartier de la ville où logent 10.000 pèlerins et en bactériophage les 15 puits à l'aide de 50 cc. de culture spéciale. Cette opération, pratiquée le 8 juillet, est renouvelée le 14.

Or, dans le quartier lieu de l'expérience, du 9 au 29 juillet, c'est-à-dire jusqu'à la fin du pèlerinage, on ne signala que 4 cas de choléra, alors que le reste de la ville sur 60.000 habitants en présenta 231.

Dans les mêmes conditions, dans la même ville, Asheshov obtint en 1931 des résultats identiques. De plus, une enquête du Service médical de l'Inde ne décela aucun cas de choléra dans les trains qui ramenaient chez eux les pèlerins bactériophagés. Or, Puri est cependant un centre de diffusion du choléra.

Si d'autres applications pratiques plus amples et plus nombreuses pouvaient démontrer pleinement par la suite l'efficacité de la méthode de d'Hérelle, il n'y a nul doute pour qu'on puisse la considérer comme le procédé de beaucoup le plus simple et le plus élégant capable d'assurer la prophylaxie anticholérique sur de vastes territoires.

Actuellement d'ailleurs, A. J. H. Russel [80] poursuit dans l'Assam, à ce point de vue, une vaste expérience de vérification, qui, portant sur 560.000 sujets et commencée depuis 1929, ne manquera pas d'être très démonstrative de l'activité réelle de la méthode.

(1) Voir aussi à ce sujet le *Choléra asiatique* du même auteur [40].

CHAPITRE II

ETUDE GENERALE DES VACCINS ANTICHOLERIQUES

Nous ne croyons pouvoir mieux faire que de rapporter ici l'excellent tableau des vaccinations anticholériques que M. le Professeur Bonnin donne à son cours de pathologie exotique. Nous l'avons à peine modifié et seulement pour y ajouter les noms de quelques vaccins, soit anciens, soit au contraire tout à fait récents, mais dont le champ d'application pratique se montre en tout cas actuellement nul ou extrêmement restreint.

En ce tableau, le Professeur Bonnin a classé les vaccins en premier lieu d'après leur mode d'absorption et ensuite selon l'état dans lequel s'y trouve représenté l'antigène cholérique : soit vibrions vivants, soit vibrions tués par différents agents physiques ou chimiques.

Enfin un appendice donnera un résumé succinct du mode de préparation et d'utilisation des vaccins, suivi, s'il y a lieu, de quelques autres renseignements complémentaires.

TABLEAU DES VACCINS ANTICHOLERIQUES

I. — VACCINS A ABSORPTION SOUS-CUTANÉE :

A. — *Les vaccins à virus vivant :*

- a) Vaccin de Ferran;
- b) Vaccin de Haffkine.

B. — *Vaccins à virus tué :*

1° Vaccins à vibrions tués par la chaleur :

- a) Vaccin de Gamaléia;
- b) Vaccin de Salimbeni;
- c) Vaccin de Kolle;
- d) Tétravaccin de Castellani.

2° Vaccins à vibrions tués par des antiseptiques :

- a) Par l'acide phénique : Vaccin de Tamancheff et vaccin de Ishikawa;
- b) Par le fluorure de sodium : Vaccin de Nicolle et Blaisot;
- c) Par le formol : Vaccin de Ainby;
- d) Par l'éther : Vaccin de Vincent;
- e) Par l'iode : Vaccin de Ranque et Senez;
- f) Par l'acide chlorhydrique : Vaccin de Kawai;
- g) Par les vapeurs de chloroforme : Vaccin de Yasuda.

3° Vaccins à vibrions tués et désagrégés :

Vaccins de Burger-Wasserman, de Lustig et Galleoti, de Strong.

4° Vaccin sans « Impédin » :

Kokto-Antigène.

C. — *Vaccin à virus sensibilisé :*

Vaccin de Yabe.

II. — VACCIN A ABSORPTION DIGESTIVE :

Bilivaccin (Besredka).

III. — ANTIVIRUS :

Besredka et Golovanof.

IV. — BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE (emploi prophylactique).

NOTES SUR LES VACCINS
CONTENUS DANS LE TABLEAU CI-DESSUS (1)

1° VACCIN DE FERRAN.

Le vaccin de Ferran [27] est essentiellement une culture en bouillon de vibrions cholériques dont la virulence et les propriétés vaccinales sont entretenues par des cultures sur plaques de gélatine à la température de 20 degrés. Les cultures, en bouillon fraîchement préparé, sont laissées à l'étuve à 37 degrés pendant deux jours. A ce moment, le vaccin de Ferran est constitué.

Ferran en pratiquait deux injections sous-cutanées de 1 cc. à chaque bras et renouvelait l'opération cinq à six jours après, mais avec, cette fois, 1 cc. 5 de vaccin.

Du fait même de son mode de préparation, les cultures étant obtenues directement à partir des selles cholériques, cette vaccination avait l'avantage, au moins théorique, d'utiliser les vibrions mêmes de l'épidémie en cause. Pourtant, les fortes réactions locales et générales qu'entraîne l'emploi du vaccin expliquent sa chute rapide dans l'oubli, personne après Ferran n'ayant songé à le reprendre.

2° VACCIN DE W. M. HAFKINE.

Ce vaccin, comme le précédent, se caractérise par les vibrions vivants qu'il renferme, mais ceux-ci ont atteint un degré de virulence maxima et fixe.

Voici quel était le mode opératoire auquel Haffkine [37] s'était astreint : il pratiquait, à partir d'un vibron de virulence quelconque, des injections intrapéritonéales successives de cobaye à cobaye. Mais, ce passage s'arrêtant au bout

(1) On consultera avec fruit au sujet de la constitution des divers vaccins anticholériques les ouvrages de Le Dantec [98] et de Violle [99].

de deux ou trois fois, il avait alors recours, grâce au dispositif de Roux et Yersin, à la culture avec suroxygénation. Au bout du trentième passage, le vaccin se trouvait constitué.

Au début de l'application de sa méthode, afin d'éviter la formation d'escarres au point d'inoculation, Haffkine faisait précéder l'injection du virus exalté de celle d'un vibron de toxicité réduite au $1/75$ de celle du virus précédent par le moyen d'une série de cultures en bouillon à la température de 39 degrés et avec aération. S'étant par la suite rendu compte de l'inutilité de cette précaution, Haffkine supprima de sa méthode l'emploi préalable du virus atténué.

Voici comment et à quelles doses s'employait le vaccin, en considérant le cas de la méthode complète :

L'injection se faisait sous-cutanée et d'abord, pour le virus atténué, à la dose de :

$1/10$ de culture chez l'adulte;

$1/20$ de culture chez l'enfant;

$1/100$ de culture chez le nourrisson.

Puis, de trois à huit jours après, venait l'injection du virus exalté; en principe, elle se faisait aux mêmes doses que pour le premier virus; en pratique, quand la précédente injection avait donné lieu à une réaction tant soit peu marquée, aux $2/3$ seulement de ces doses. La dose maxima d'ailleurs ne devait jamais dépasser $1/6$ à $1/4$ de culture.

En fait le produit de culture râclé sur la plaque d'agar était émulsionné dans 10 à 20 cc. de bouillon. Comme on injectait en moyenne au patient 1 cc. de cette émulsion, une culture pouvait servir à vacciner de dix à vingt personnes.

La réaction locale était pratiquement négligeable; mais ce procédé, de même que celui de Ferran, avait le gros inconvénient d'entraîner l'apparition d'une réaction générale éphémère mais violente, caractérisée par une élévation thermique marquée et quelquefois même d'une diarrhée que les circonstances épidémiologiques ne laissaient point de faire paraître fort inquiétante.

Ce procédé de vaccination est donc tombé lui aussi en désuétude ne présentant plus actuellement qu'un pur intérêt historique.

3° VACCIN DE GAMALEIA.

Ce vaccin, premier en date des vaccins à vibrions tués (par la chaleur), apparut en 1898. Créé après des expériences concluantes sur l'animal, il donna, appliqué à l'homme, des résultats encourageants, qui furent vérifiés d'ailleurs dans plusieurs pays. Actuellement inutilisé, il méritait cependant d'être cité ici, car il est l'ancêtre des vaccins à vibrions tués par la chaleur, vaccins toujours en grande faveur de nos jours.

4° VACCIN DE SALIMBÉNI.

C'est le vaccin anticholérique préparé par l'Institut Pasteur de Paris et normalement utilisé en France, dans le domaine colonial de celle-ci, ainsi que dans les pays placés par mandat sous son administration. Pendant la Grande Guerre, son emploi s'était fort répandu en Serbie, Russie, Italie, pays méditerranéens et dans les troupes françaises de l'armée d'Orient.

Ce vaccin est préparé à l'aide de vibrions soigneusement sélectionnés d'après leur pouvoir antigène. Ces vibrions, cultivés sur agar vingt-quatre heures à + 37° C, sont ensuite tués, mais non désagrégés, par un chauffage d'une heure à + 57° C. Puis on en fait une émulsion en sérum physiologique. Celle-ci est riche en corps vibrioniens puisqu'elle en contient quatre milliards par centimètre cube. L'Institut Pasteur délivre ce vaccin en tubes scellés de 20 cc.

Ce vaccin s'administre en deux fois. La dose à injecter est de 1 cc. pour la première inoculation et de 2 cc. pour la seconde inoculation. On doit laisser un intervalle de sept à dix jours entre l'injection des deux doses. Chez les enfants au-dessous de 5 ans, on diminuera ces doses de moitié. (Les nouveau-nés ne doivent pas être vaccinés.)

Il est recommandé d'agiter fortement l'ampoule de vaccin immédiatement avant son utilisation et d'injecter lentement. Le lieu le plus recommandable pour pratiquer cette injection est la région omovertébrale.

Violle signale comme réactions cliniques possibles, consécutivement à la vaccination, des phénomènes locaux : faible rougeur au point d'injection et endolorissement de la région, et, comme phénomènes généraux : un léger mouvement fébrile accompagné d'un léger malaise. Les phénomènes graves sont très rares.

Le vaccin conserve sa valeur pendant trois à six mois et donne une immunité qui se maintient suffisante pendant six mois.

5° VACCIN DE ROLLE.

C'est le vaccin anticholérique originaire d'Allemagne qui a été utilisé dans les pays soumis à l'influence scientifique de celle-ci et en particulier avant guerre en Russie d'Europe et Sibérie, de même qu'en Chine et au Japon. Pendant la Grande Guerre, il a été utilisé dans les troupes allemandes et associées sur les fronts balkaniques et orientaux. Enfin il est actuellement tenu en grande faveur par les autorités sanitaires japonaises.

Comme le vaccin de Salimbéni, dont il ne diffère d'ailleurs que fort peu, c'est aussi un vaccin à vibrions tués par la chaleur.

Les vibrions utilisés proviennent de culture sur agar. Le tapis bactérien râclé, pesant en moyenne 20 milligrammes, est lavé avec 10 cc. de solution physiologique de Na Cl. Le tout est ensuite stérilisé par un chauffage d'une heure à 58° C. Enfin, et pour assurer la conservation du vaccin, que l'on affirme être indéfinie, on lui ajoute du phénol dans la proportion de 0,5 p. 100.

Ce vaccin s'emploie par voie sous-cutanée à la dose de 1 cc., ce qui correspond à 2 milligrammes de produit de culture sur agar.

Les réactions de ce vaccin sont vives : localement, un œdème inflammatoire très douloureux; quant à l'état général, il est franchement mauvais pendant un ou deux jours, avec température et céphalées. La réaction se montre plus marquée encore chez les convalescents d'affections aiguës.

Il y a apparition d'anticorps dès le quatrième jour, et ils sont dans le sang en quantité maxima le douzième jour de la vaccination. Un état d'immunité s'installe et se conserve suffisant pendant une année.

Voici enfin quelques détails sur la façon dont le vaccin de Kollé est préparé et utilisé au Japon :

Le vibrion cholérique, développé sur agar, est émulsionné avec du sérum physiologique et chauffé trente minutes à 60° C. Le vaccin est constitué quand, après dilution et addition d'acide phénique, on obtient un produit contenant 2 milligrammes de germes et 0,5 p. 100 d'acide phénique par centimètre cube. On utilise ce vaccin en deux injections de 1 cc., puis de 2 cc., séparées par un intervalle de sept jours. Ce qui caractérise la pratique japonaise, c'est cette seconde dose, double de la première, ce qui est certainement propre à assurer une plus solide immunité. Quant à la difficulté de faire revenir pour la deuxième fois le sujet à immuniser devant le médecin vaccinateur, la rigueur de l'organisation sanitaire japonaise lui permet aisément de n'en guère tenir compte.

6° TÉTRAVACCIN DE CASTELLANI.

Ce vaccin, dirigé à la fois contre le choléra et les infections typhiques et paratyphiques, a été utilisé pendant la guerre de 1914-1918 dans les troupes italiennes avec de très bons résultats. C'est aussi un vaccin chauffé et additionné d'acide phénique; et voici, d'après Dopter, en quelles proportions les différents germes y sont représentés :

Bacilles typhiques, 2;

Bacilles paratyphiques A, 1;

Bacilles paratyphiques B, 1;

Vibriens cholériques, 2,

ou, d'autre part, par centimètre cube, d'après Urbain :

Bacilles typhiques, 4.000 millions;

Bacilles paratyphiques A, 4.200 millions;

Bacilles paratyphiques B, 4.200 millions;

Vibriens cholériques, 4.000 millions.

Ce vaccin s'emploie, toujours d'après Urbain, de la même façon que celui de l'Institut Pasteur, mais la technique primitive, au dire de Violle, semblerait avoir été plus complexe et comporter quatre injections séparées par un intervalle de huit jours, aux doses successives de $1/2$ cc., puis de 1 cc. et enfin de deux fois 2 cc., cette quatrième et dernière injection étant d'ailleurs facultative.

L'intérêt au moins théorique de cette vaccination mixte a trouvé au Japon d'excellents défenseurs. Dès 1914, Nobuta [67] avait déjà trouvé qu'en injectant simultanément du vaccin anticholérique et du vaccin antityphique on obtenait la même production d'anticorps spécifiques que dans le cas d'injections alternatives et successives des vaccins composants. Par la suite, Sakagami [81], en 1917, Tani, en 1922, par des expériences sur eux-mêmes ou des animaux de laboratoire, arrivèrent au même résultat. Sakagami put montrer, avec deux injections d'un vaccin mixte anticholérique et antiparatyphique B, que six jours après la seconde injection les pouvoirs bactéricides étaient très actifs vis-à-vis des deux espèces microbiennes, sans action antagoniste : Tani, de plus, put démontrer la production simultanée d'agglutinines.

Aussi peut-on suivre l'avis de Violle et penser que de tels moyens de vaccination polyvalente constituent un procédé d'avenir, avantageux par la rapidité et la simultanéité des protections obtenues. On comprend ainsi que Castellani, rendant plus complexe la formule de son vaccin primitif, en ait créé d'autres étendant jusqu'à la peste et la méliococcie la zone de protection obtenue.

7° VACCINS A VIBRIONS TUÉS PAR LES AGENTS CHIMIQUES.

Les vaccins de ce type, fort nombreux, ne diffèrent guère les uns des autres que par l'antiseptique employée et leur pouvoir immunisant comme les réactions locales et générales sont analogues à ceux des vaccins à virus tué par la chaleur. Beaucoup d'ailleurs ne présentent plus qu'un intérêt historique, ceux qui subsistent ne paraissent pas actuellement employés sur une large échelle.

Nous donnerons ici, à titre d'exemple et à cause de la notoriété qui s'attache au nom de H. Vincent, le mode de préparation de son vaccin à l'éther.

Les vibrions cholériques d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose sont émulsionnés avec du sérum physiologique, et le tout agité avec de l'éther. Après un repos suffisant, la couche liquide inférieure prélevée constitue le vaccin.

Signalons aussi le vaccin à l'iode de Ranque et Senez, dans lequel, après action stérilisatrice, l'iode en excès est détruit par addition d'hyposulfite de soude. Ce vaccin se recommanderait par l'absence presque totale des réactions, propriété prouvée par l'emploi qu'on en aurait fait à l'Hôpital français de Constantinople durant les années 1920-1921-1922.

Donnons enfin quelques détails sur trois vaccins japonais de ce type, de création récente. Le premier est le vaccin, prétendu sans réaction, d'Ichikawa [46], vaccin qui, plus largement expérimenté, n'a point fait preuve des qualités que lui avait attribuées son auteur.

Le second est le vaccin chlorhydrique de Kawai [52], où l'excès d'acide est neutralisé par la soude. Ce vaccin, qui n'a point encore quitté le domaine du laboratoire, ne semble pas produire une plus grande quantité d'anticorps que les vaccins chauffés déjà en usage.

Le dernier vaccin à virus tués par les agents chimiques dont nous parlerons ici est le vaccin au chloroforme de Sabu-

roji Yasuda [102]. C'est un vaccin tout récent puisque les premières études le concernant n'ont été publiées qu'en 1931, intéressant surtout par la nouveauté dans cet usage de l'antiseptique employé.

8° VACCINS A VIBRIONS TUÉS ET DÉSAGRÉGÉS.

Nous donnerons ici de même, à titre d'exemple, le mode de préparation du vaccin de Wassermann et de celui de Strong. Le procédé de Wassermann consiste à évaporer une culture en bouillon âgée trois jours. Cette évaporation se poursuit au bain-marie et à la température de 80° C, jusqu'à obtention d'un produit de consistance sirupeuse. Le précipité formé par addition d'alcool absolu constitue le vaccin.

Quant à Strong, il émulsionne dans l'eau stérile le produit de raclage d'une culture sur gélose, et cela à raison de 1 cc. d'eau pour 20 milligrammes de culture humide. Cette émulsion est ensuite chauffée à 60 degrés pendant une heure, puis abandonnée deux jours à l'étuve à 37 degrés, et enfin filtrée au filtre Reichel. Ce filtrat, constitué par un autolysat de corps vibrioniens, est utilisé par Strong comme vaccin.

Du fait même de leur mode de préparation, et quel que soit le procédé mis en œuvre, tous les vaccins à vibrions tués et désagrégés sont riches en endotoxines. Aussi se sont-ils si souvent montrés nocifs qu'on a dû rapidement en délaissier l'emploi.

9° VACCIN SANS « IMPEDIN », DIT ENCORE « KOKTO-ANTIGÈNE ».

Ce vaccin est issu des travaux récents de Torigata [94], travaux qui lui ont permis d'établir que le phénomène dit : « de impedin » déjà décrit d'ailleurs à propos d'autres micro-organismes pathogènes, caractérisait aussi le vibron cholérique. Ainsi, les vaccins préparés suivant les méthodes courantes, d'où le nom d'impedin donné à ce phénomène, contiendraient des substances capables de s'opposer tant *in vitro* qu'*in vivo* à l'action immunisante des dits vaccins.

Uyeda [97], travaillant sous la direction de Torigata, a voulu donner aux idées de celui-ci une application pratique dans le domaine de la vaccination anticholérique, aussi créa-t-il, en 1922, le « kokto antigène ».

La technique de préparation de ce nouveau vaccin est fondée sur la possibilité de détruire « l'impedin » par la chaleur. On procède donc par « cuisson » pendant quinze à trente minutes de cultures de vibrions cholériques, puis, après centrifugation, on prélève la couche supérieure du liquide, laquelle constituera le vaccin.

Cette technique rejette comme donnant une trop forte absorption d'antigène l'usage de la filtration sur porcelaine.

Le « kokto antigène » aurait sur les vaccins ordinaires la triple supériorité suivante : 1° l'élévation de la dose minimum mortelle; 2° la moindre leucopénie consécutive à l'injection, et l'hyperleucocytose plus forte; 3° la plus faible intensité des réactions locales et générales pour une plus grande production d'anticorps.

Il faut dire cependant que ce vaccin n'a pas été jusqu'à présent assez largement utilisé pour que les faits, trop peu nombreux, mis en avant en faveur de sa supériorité, puissent entraîner la conviction.

10° VACCINS SENSIBILISÉS.

Un chapitre spécial étant consacré à l'étude critique de ces vaccins, nous en décrirons seulement ici la technique de préparation, technique décrite en 1916 par Takano [91], toujours utilisée au Japon. Les vaccins sensibilisés, actuellement fournis dans ce pays par l'Institut Kitasato, y sont en effet l'objet de vastes expériences qui, telle celle de Yabe [101] à Tokio, en 1916, en ont très largement diffusé l'emploi.

Voici quel est le mode de préparation décrit par Takano. On fait une émulsion de culture de vibrions cholériques sur agar, âgée de vingt-quatre heures, dans 2 cc. de sérum anti-

cholérique (sérum de cheval dont le titre bactéricide doit être au moins de 0.0001 cc. et qui doit avoir été dilué au quart à l'aide de sérum physiologique). Ce mélange est mis à l'étuve pendant deux heures et on l'agite de temps en temps. Ensuite, on centrifuge cette émulsion à une très grande vitesse, et on lave deux fois les corps vibrioniens à l'aide de sérum physiologique. Enfin les vibrions ainsi sensibilisés sont émulsionnés dans une eau salée physiologique contenant 0,5 p. 100 d'acide phénique : une telle émulsion doit contenir 2 milligrammes de vibrions par centimètre cube.

Le vaccin anticholérique ainsi préparé est mis à l'étuve pour la nuit, les germes de choléra étant tués par l'acide phénique à 0,5 p. 100 s'ils sont tenus à une température de 37° C. Cependant, par précaution, on pratique des ensemcements de contrôle destinés à montrer l'absence de vibrions cholériques vivants comme de tout autre germe pathogène.

Un point essentiel dans cette manipulation est d'éviter la mort des vibrions cholériques avant que la sensibilisation soit complète. Sinon, l'antigène libéré passerait dans le milieu et serait éliminé par les lavages, diminuant ainsi fortement la valeur du vaccin recueilli.

11° BILIVACCIN.

Nous donnerons ici la technique de préparation publiée par Zabolotny [103] :

Celui-ci recommande d'employer des suspensions épaisses de vibrions tués par la chaleur, l'acide phénique ou l'alcool. Ajoutons que les auteurs japonais Hida et Toyoda [43] précisent que le chauffage, pour donner toute sécurité, doit être poursuivi pendant trente minutes à la température de + 60° C.

La suspension vibrionienne obtenue peut être agglomérée à l'aide de sucre en poudre ou même de cacao (Gloukhof [34], et l'on divise cette masse en tablettes contenant 1, 5 ou 10

centigrammes de corps vibrioniens desséchés. On rend ainsi possible l'administration de doses successives et croissantes suivant l'âge et les indications spéciales du sujet.

La méthode de bilivaccination de Besredka comporte l'absorption trois jours consécutifs, le matin à jeun, d'un comprimé contenant 80 milliards de corps vibrioniens. L'absorption du vaccin est immédiatement précédée de celle d'un composé de 0 g. 2 d'extrait de bile correspondant à 1 g. 5 de bile fraîche.

CHAPITRE III

LES GRANDES EXPERIENCES DE LA VACCINATION ANTICHOLERIQUE

Il ne se trouve guère plus personne actuellement pour s'élever contre l'emploi systématique de la vaccination anticholérique, en tant qu'acte primordial d'une prophylaxie raisonnée de la redoutable pandémie asiatique.

Cette unanimité fut longue à se faire, puisqu'il a fallu pour la voir s'affirmer attendre, après 1913 et les guerres balkaniques, pour ainsi dire la fin de la Grande Guerre. Et pourtant, c'est de 1884 que date, avec Ferran, et la découverte et l'application pratique de la méthode.

Cantacuzène [46] a voulu expliquer ce phénomène, lui qui avoue par ailleurs n'avoir ordonné lui-même les premières vaccinations dans l'armée roumaine « qu'en désespoir de cause et sans grande conviction ». Ses doutes, néanmoins, ne l'empêchèrent pas d'agir vigoureusement, et ce furent les résultats mêmes de cette campagne qui le transformèrent en un partisan convaincu, prônant la transformation de la vaccination anticholérique en une mesure, en temps d'épidémie, d'application systématique, totale et rigoureuse.

Quelles sont donc, toujours d'après Cantacuzène, les raisons de ce long septicisme ? Il affirme qu'elles sont au nombre de trois :

- 1° le long retentissement de la dure campagne menée contre Ferran;
- 2° le peu de publicité faite aux travaux de Haïfkine et le vague de l'expérience russe de 1909;
- 3° les conceptions pathogéniques inexactes écartant *a priori* la possibilité théorique de vacciner contre le choléra.

Il ne servirait pour ainsi dire à rien de déplorer les deux premiers faits ci-dessus cités. Car cette résistance aux nouveautés, quelle que soit leur valeur, semble une loi naturelle et comme l'apparence dans le monde moral du phénomène de l'inertie mécanique. Bien plus profitable, à notre avis, doit se montrer l'examen du troisième point.

S'il semble que rien ne puisse prévaloir contre l'évidence d'un fait bien observé, il n'en reste pas moins que des idées théoriques, tendant à le faire considérer comme une impossibilité logique, ne laissent point de créer autour de lui une atmosphère défavorable à l'appréciation de sa juste valeur. Et sans doute, faut-il trouver là la raison principale du long discrédit dont a pu souffrir l'idée même de la vaccination anticholérique.

Pendant longtemps, en effet, le choléra ne fut considéré que sous l'apparence de maladie toxique, à foyer localisé. De ce foyer, c'est-à-dire les lésions de l'intestin grêle dénudé, la toxine diffusait pour atteindre le système nerveux et les capsules surrénales.

L'assimilation du choléra au tétanos et à la diphtérie semblait donc légitime. Or, comme la vaccination à l'aide de corps bactériens est fort difficile à obtenir dans ces deux maladies, on comprend la répugnance générale à admettre pour le choléra la possibilité d'existence d'une vaccination de ce type. On recherchait, au contraire, une bonne toxine soluble et un sérum antitoxique efficace, ce qui pour le choléra est une tâche bien plus difficile et décevante que pour le tétanos et la diphtérie.

Il a fallu attendre le résultat des travaux de Salimbeni [83] pour savoir que, « dans le choléra, l'organisme réagit sur le mode antibactérien et non antitoxique ». C'est ce qui explique d'ailleurs qu'on ne trouve point d'antitoxines dans le sang des sujets guéris, mais bien au contraire des agglutinines, des précipitines et la sensibilisatrice anticholérique. Ce sont aussi ces mêmes anticorps que l'on retrouve, d'après

Baltenao et N. Lupu [4], dans le sérum des individus vaccinés.

Dès lors, la vaccination anticholérique cesse de paraître une pratique purement empirique et si illogique que les statistiques apportées en sa faveur pouvaient toujours paraître le résultat d'un hasard favorable trop complaisamment accueilli.

Retournons donc aux faits et à l'enseignement qu'ils apportent, passant successivement en revue les campagnes de vaccination anticholérique qui nous sembleront les plus mémorables et les plus dignes d'être dénommées « expériences » du fait même de la valeur démonstrative de leurs résultats.

I. — Expérience de Ferran.

Entreprise lors de l'épidémie de choléra qui frappa l'Espagne en 1885, ce fut le premier exemple de vaccination anticholérique, poursuivie en grand, en dehors de l'enceinte du laboratoire.

Ferran [28] affirme que les résultats qu'il obtint furent « constants et favorables », bien que les données statistiques qu'il apporte soient trop floues pour que l'on puisse oublier que le deuxième rapport de la Commission espagnole (rapport déposé les 3 octobre et 5 décembre 1885) lui oppose les deux constatations suivantes :

- 1° le nombre de cas à partir du sixième jour après l'inoculation a été de 4 p. 100 plus élevé parmi les inoculés que parmi les non-inoculés;
- 2° la morbidité au moins dans un village a été plus élevée parmi les inoculés.

Devant des affirmations si opposées, il paraît raisonnable de penser qu'une campagne de vaccination, entreprise sans grande méthode, ne pourra jamais donner lieu qu'à des statistiques contradictoires et par là même inutilisables. Haffkine, par exemple, a bien pu, dans sa polémique avec Fer-

ran, reprendre en un faisceau tous les arguments contraires aux affirmations de ce dernier, il n'a pu cependant emporter complètement l'opinion en sa faveur.

En effet, même si la valeur du principe de la vaccination anticholérique n'avait été par la suite démontrée par les faits de façon si éclatante, il n'en resterait pas moins, en faveur de l'opinion de Ferran, l'existence de quelques observations dont il serait difficile de nier la force démonstrative. On en trouvera une ci-dessous que Ferran a pu qualifier de « véritable expérience de laboratoire ».

ÉPIDÉMIE D'ANGUERA (1885).

Les 23 et 27 juin 1885, Ferran inocule à Valence 5 personnes. Celles-ci, le 10 juillet, se rendent à Anguera où le choléra sévissait depuis trois mois, et ayant subi une quarantaine de quatre jours elles s'y installent dans une maison déjà occupée par 13 sujets non vaccinés. Les 18 habitants de cette maison vivent en contact étroit, dans des conditions de vie tout à fait identiques (fosse d'aisances commune).

Or, le choléra éclatant dans cette habitation, 8 cas, tous mortels, se déclarent chez les 13 personnes non vaccinées. Les autres, au contraire, bien qu'elles soignent assidûment les malades, sans prendre aucune précaution spéciale, restent absolument indemnes; pourtant une d'elles, couchant dans le même lit, est souillée par les déjections brusquement émises d'un nouveau cholérique.

Il semble bien que les sujets inoculés à l'aide du vaccin de Ferran lui étaient redevables de leur remarquable immunité, immunité qui d'ailleurs a continué de se manifester, lorsque ces cinq personnes quittant Anguera vinrent à nouveau se fixer à Valence où persistait l'épidémie.

Devant de tels faits, on ne peut s'empêcher de penser que le vaccin de Ferran possédait bien, en définitive, une grande partie tout au moins des propriétés immunisantes que lui attribuait son auteur.

II. — Expérience de W. M. Haffkine [37].

Cette expérience, la seconde en date, est la première qui, portant sur des masses suffisamment larges, ait vu ses résultats enregistrés d'une façon assez précise pour avoir une réelle valeur démonstrative. Elle porte, en effet, sur 42.197 personnes vaccinées aux Indes, suivant la méthode de W. M. Haffkine, d'avril 1893 à septembre 1895. On trouvera ci-dessous trois des épisodes parmi les plus instructifs de cette campagne de vaccination.

A. — RÉSULTATS OBTENUS PAR LA VACCINATION DES TROUPES BRITANNIQUES DE COWNPORE.

*(Première campagne anticholérique :
avril 1893-fin août 1895.)*

Nous résumons dans le tableau suivant les faits observés pendant les treize mois qui ont suivi l'époque de la mise en œuvre de la vaccination anticholérique.

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets observés.....	75	797
Nombre de décès	0	13
Nombre de cas	0	19

B. — EPIDÉMIE DE LA PRISON DE GAYA.

Les premiers cas de choléra font leur apparition le 9 juillet 1894. La vaccination est commencée dès le 18 du même mois, et n'est appliquée, à faible dose d'ailleurs, qu'à une moitié seulement de la population pénale, l'autre moitié étant conservée comme témoin.

Les résultats obtenus sont condensés dans les tableaux ci-dessous.

TABLEAU I

*Résultats des cinq premiers jours
suivant la première vaccination.*

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre des sujets en expérience	212	200
Nombre des cas de choléra	5	7
Nombre de décès	4	5
Pourcentage des cas	2,36 %	3,33 %
Pourcentage des décès	1,89 %	2,38 %

TABLEAU II

*Résultats des cinq premiers jours
après la deuxième injection.*

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets en expérience	206	197
Nombre de cas	3	9
Nombre de décès	1	4
Pourcentage des cas	1,46 %	4,57 %
Pourcentage des décès	0,48 %	2,03 %

TABLEAU III

Résultats des derniers jours de l'épidémie.

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets en expérience	201	192
Nombre de cas	0	4
Nombre de décès	0	1
Pourcentage des cas	—	2,09 %
Pourcentage des décès	—	0,51 %

C. — RÉSULTATS OBTENUS LORS DE L'ÉPIDÉMIE DE CALCUTTA
1895-1896.

W. M. Haffkine a pu vacciner dans cette ville 7.690 personnes. Dès les premiers cas de choléra, Haffkine recherche les maisons où cohabitent vaccinés et non vaccinés, pensant éliminer le plus possible de causes d'erreur, puisqu'on peut

admettre que toutes les personnes considérées vivent ainsi dans les mêmes conditions et sont soumises aux mêmes influences.

Voici les résultats obtenus pour 77 de ces demeures :

TABLEAU I

Répartition globale des décès.

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets observés	402	654
Nombre de décès	12	71
Mortalité	2,99 %	10,86 %

TABLEAU II

*Répartition des décès
dans les quatre premiers jours suivant la vaccination.*

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets observés	259	167
Nombre de décès	5	6
Mortalité	1,93 %	3,59 %

TABLEAU III

*Répartition des décès
durant les quatorze mois suivant l'époque des vaccinations.*

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets observés	269	502
Nombre de décès	1	42
Mortalité	0,37 %	8,7 %

TABLEAU IV

*Répartition des décès après le quatorzième mois
depuis l'époque de la vaccination.*

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de sujets observés	96	238
Nombre de décès	6	23
Mortalité pour cent	6,25	9,66

Le simple examen des chiffres de morbidité et de mortalité dans ces trois épidémies locales, leur comparaison chez les sujets vaccinés et chez les non-vaccinés, suffisent à nous montrer et à mesurer la protection efficace apportée contre l'infection par le vaccin anticholérique de W. M. Haffkine.

Le tableau IV de l'observation C nous montre de plus qu'on pouvait, dès cette époque, se rendre compte que cette protection s'effaçait avec le temps, puisque les pourcentages de morbidité et de mortalité, au bout de 14 mois, tendent à devenir semblables chez les vaccinés et chez les témoins.

Certes, nous avons seulement cité, ici, les trois observations parmi les plus convaincantes apportées par W. M. Haffkine à l'appui de sa thèse, et il faut bien dire que ce dernier fut loin d'obtenir partout d'aussi favorables résultats. Mais il ne faut pas oublier que ses collaborateurs employèrent en beaucoup d'endroits des doses extrêmement faibles, se soumettant ainsi aux craintes du moment qui affirmaient : « qu'il ne fallait pas mettre en doute que, par l'augmentation de dose, on n'arrivât rapidement à une issue fatale. »

Malgré tout, le lieutenant-colonel Macral [60] a pu dire que les résultats obtenus dans la prison de Gaya montraient l'effet « incontestable » du vaccin; Haffkine donnait, d'autre part, à ses travaux la conclusion suivante : « Pendant les quatorze mois que dure l'effet du vaccin, le nombre de cas chez les vaccinés est le dixième seulement de ce même nombre chez les non-vaccinés. »

Personnellement, nous ferons nôtre l'opinion suivante du Professeur Cantacuzène [16] : « Malgré qu'elle fut entreprise sur une trop petite échelle, ne pouvant ainsi influencer la statistique générale des Indes, et qu'elle fut mal coordonnée, l'expérience de W. M. Haffkine eut, si l'on s'en rapporte aux statistiques, des résultats incontestablement favorables », regrettant que, pour des raisons psychologiques, elle n'ait pas eu sur l'opinion scientifique l'influence que lui méritait sa valeur.

III. — Expérience japonaise de 1902.

Au Japon, la vaccination anticholérique, d'abord étudiée au laboratoire en 1898 par Tamoura, de l'Institut Kitasato, fut mise dans la pratique, pour la première fois, en 1902 lors de l'épidémie de choléra de Kobe (préfecture de Hyogo).

Dans cette préfecture, qui comporte 1.778.320 habitants, 77.907 personnes furent vaccinées, à l'aide du vaccin de Kolle à la dose de 1 cc. par injection. On n'observa de réactions, et encore très peu notables que chez 10 p. 100 des vaccinés.

Voici maintenant les résultats statistiques enregistrés :

	Vaccinés	Non vaccinés
Nombre de cas de choléra observés	43	1.183
Nombre de décès	17	882
Morbidité	0,05 %	0,66 %
Mortalité	39,5 %	74,5 %

Les auteurs japonais Rokuro Takano, Itsuya Ohtsubo et Zenjuro Inouye [75], qui nous apportent ces précisions, concluent en ces termes :

« L'immunité conférée n'était pas absolue, mais le taux des cas d'infection, ainsi que la mortalité, étaient fortement diminués. On aurait probablement obtenu de meilleurs résultats en augmentant la dose de vaccin. »

On voit qu'au Japon, aussi, l'on redoutait les doses trop fortes de vaccin. Depuis lors, cependant, le Gouvernement japonais vit dans la vaccination anticholérique la meilleure protection contre ces épidémies de port, très fréquentes au Japon, du fait même de l'intense trafic maritime que ce pays entretient avec des régions toutes très infectées.

IV. — Expérience russe (1909).

Dans ce pays, la pratique de la vaccination anticholérique avait déjà été recommandée en 1905 par circulaire gouvernementale. Aussi, lors de l'épidémie de choléra de 1909, épi-

démie qui se prolongea peut-on dire jusqu'en 1911, cette vaccination fut-elle assez largement pratiquée.

Mais, comme le remarquent à la fois Dopter [22] et Cantacuzène [16] cette expérience entreprise sans méthode ne put se montrer convaincante. Ses résultats par ailleurs furent enregistrés avec une précision trop insuffisante pour qu'on puisse les discuter avec fruit.

On peut cependant savoir que le vaccin employé fut celui de Kolle, et voici d'après B. V. Zviereff [104] quelques renseignements statistiques qui résument les observations faites dans un assez grand nombre d'hôpitaux.

Sur un ensemble de 29.000 personnes vaccinées, on n'observa que 12 cas de choléra dont :

- 1° 8 cas, éclatant d'un à cinq jours après la première injection;
- 2° 2 cas de choléra très atténué apparaissant de dix à treize jours après la deuxième injection;
- 3° 2 cas de choléra éclatant, le premier, mortel, un mois après cette deuxième injection; le second, deux mois après. Ce second cas a d'ailleurs évolué vers la guérison.

Ces quelques renseignements auront suffi à nous faire penser que, mieux conduite, cette expérience aurait pu être facilement démonstrative de la valeur de la vaccination anti-cholérique. L'incidence du choléra, en effet, chez les personnes vaccinées peut être considérée comme très faible (0,041 p. 1.000), surtout si l'on tient compte que les deux tiers de ces cas sont apparus entre la première et la deuxième injection, c'est-à-dire à une période où le processus d'immunisation n'était pas encore terminé.

V. — Expérience des Indes néerlandaises (1911-1914).

Depuis 1909, il y avait tous les ans aux Indes néerlandaises à la saison sèche, une vague de choléra, contre laquelle toutes les mesures possibles d'isolement et de désinfection restaient absolument impuissantes.

A. J. Nijland tenta, en 1911, un premier essai de vaccination anticholérique et inocula 17.300 personnes parmi lesquelles 17.000 Européens.

Ce fut la première expérience de vaccination anticholérique dont les résultats furent absolument convaincants. En effet, d'après Borgen [13] et Dopter [22], qui rapportent l'un et l'autre les résultats de cette expérience, une seule inoculation suffit à démontrer la haute efficacité de la vaccination anticholérique. « Tant la morbidité que la mortalité furent considérablement diminuées, aussi bien chez les blancs que chez les indigènes. »

Ainsi, par exemple, dans un hameau atteint par l'épidémie, 15 ouvriers d'une entreprise sont vaccinés sur les 16 que comptait celle-ci, seul l'ouvrier non vacciné contracte le choléra. De même, dans un autre village, 24 personnes sont vaccinées dans une maison où un autre habitant a seul refusé l'inoculation; ce dernier est aussi le seul à être atteint par l'épidémie, et il succombe.

A la suite des heureux résultats de cette première tentative, en 1914, on vaccina en quatorze jours 60 p. 100 d'une population de 350.000 âmes, et l'on assista de même à une rapide diminution du nombre des cas.

Depuis, d'ailleurs, au dire du Docteur Pottevin [72], on vaccine systématiquement la population de Batavia tous les six mois. Comme résultat de cette application généralisée de la vaccination anticholérique, on a pu assister en saison sèche à la disparition complète de l'épidémie, et l'on signale à peine dans l'année 20 ou 30 cas de choléra, tous survenus chez des étrangers en visite ou des indigènes non vaccinés venus de l'intérieur.

Signalons enfin que, depuis 1913, les pèlerins partant des Iles néerlandaises pour La Mecque sont tous vaccinés avant l'embarquement, aussi le choléra a-t-il été absolument jugulé parmi eux, alors qu'il y était fréquent auparavant.

Le Docteur Pottevin conclut l'exposé de ces faits si en faveur de la vaccination anticholérique, en affirmant que cette

vaccination constitue, quand son application est largement généralisée, la mesure la plus efficace à laquelle on puisse avoir recours dans la lutte contre les épidémies, et il ajoute que cette expérience prouve qu'une telle vaccination généralisée peut être parfaitement acceptée par une population tout entière, quel que soit d'ailleurs son état de culture.

VI. — Résultats obtenus pendant les guerres balkaniques et la Grande Guerre.

Nous groupons ici sous la même rubrique un ensemble de faits qui se sont échelonnés depuis le début des guerres balkaniques jusqu'à la fin de la Grande Guerre et des événements qui s'y rattachent directement. S'il ne paraît déjà pas logique, pour d'autres motifs de classer séparément ces diverses périodes, ce serait du moins tout à fait inadmissible du point de vue qui nous occupe : cette époque est tout entière, en effet, celle de ce que nous pourrions appeler le « triomphe » de la vaccination anticholérique.

C'est aux armées, en effet, grâce aux moyens d'action dont peut disposer un médecin dans le milieu militaire, qu'il semble le plus facile de mener à bien une expérience rigoureusement exécutée, contrôlée et enregistrée.

Et on ne saurait surestimer l'importance des résultats obtenus dans l'armée roumaine grâce à l'énergie du Professeur Cantacuzène [16] et de ses collaborateurs; aussi est-ce cette expérience que nous voulons citer en premier lieu.

A. — EXPÉRIENCE ROUMAINE.

L'armée roumaine, de 1913 à 1916, a été frappée par deux épidémies de choléra bien distinctes : celle de 1913, survenue après l'occupation d'une certaine tranche du territoire bulgare, et celle de 1916, où le choléra fut apporté par les troupes russes et les espions bulgares. A partir de 1912, en effet, les Balkans se sont trouvés au confluent de deux courants de

contagion : l'un venant d'Asie mineure, à l'occasion de la guerre turco-bulgare, par l'intermédiaire des contingents turcs d'Anatolie; l'autre venant de Russie et intensifié à partir de 1914-1915 du fait des déplacements de troupes austro-hongroises et allemandes, contaminées, en particulier, auprès des camps de prisonniers russes.

En 1913, la campagne contre la Bulgarie fut décidée presque à l'improviste, et les troupes n'étaient pas vaccinées. Les premiers cas éclatent le 13 juillet 1913 dans le 1^{er} Corps d'armée, cinq jours après la traversée de Vratza, où le choléra régnait depuis déjà plusieurs mois. Le 20 juillet, à cause du surmenage des troupes, plus de deux mille cas sont déjà signalés, et l'hôpital improvisé d'Orhanian est transformé en un véritable « enfer ».

Les 50.000 hommes de ce premier corps sont fixés à Orhanian en bivouacs isolés, et on commence à pratiquer la vaccination anticholérique dès le 22 juillet. Dès les premières piqûres, l'épidémie décline pour s'arrêter net, elle s'éteint définitivement le 4 août.

Comme on avait trouvé plus de 12 p. 100 de porteurs de germes dans le 4^e Corps de Moldavie fixé à Zimnicéa, sur la rive gauche du Danube, les 50.000 hommes qui le composent sont eux aussi vaccinés; cette opération dure du 9 août au 6 septembre 1913. Mais, au retour de ce corps d'armée, la Moldavie ne fut pas contaminée : les quatre cas de choléra qu'on y signala n'étaient pas imputables au contact de la troupe.

Cet arrêt brutal de l'épidémie, comme cette efficace protection des populations civiles, par la stérilisation des porteurs de germes, furent, comme le dit à juste titre Cantacuzène : « le triomphe des méthodes de laboratoire appliquées à la prophylaxie des maladies contagieuses ».

De même, pendant la campagne de 1916, l'armée, systématiquement et entièrement vaccinée, ne présenta jamais que quelques rares cas isolés de choléra.

En septembre 1916, le camp d'internés bulgares et turcs

de Galatz, où se trouvaient de 5 à 7 p. 100 de porteurs sains, fut le foyer d'une violente épidémie que la vaccination jugula rapidement.

Quant à la population de la Dobrogea, elle se trouva infectée dès le début de la campagne, aussi, lors de son exode au sud du Danube devant l'envahissement des armées ennemies, fut-elle soumise à de rigoureuses mesures de vaccination. On établit des têtes de pont sanitaires à Galatz et à Braïla, où chacun recevait obligatoirement au passage de 4 à 5 cc. de vaccin. Enfin, la pratique de la vaccination fut généralisée dans Galatz et Braïla, ainsi que dans les villes et villages où s'étaient installés des réfugiés de Dobrogea. On fit de même dans les villages occasionnellement contaminés par des vagabonds non vaccinés.

Malgré la misère et le typhus, l'épidémie, dans l'ensemble, ne dura que quelques semaines, et, grâce à la vaccination anticholérique, elle fut partout arrêtée net.

Voici maintenant, pour illustrer ces faits, quelques observations particulièrement frappantes.

Signalons auparavant que le vaccin employé par Cantacuzène était un vaccin polyvalent, préparé à partir de 20 races différentes de vibrions cholériques, dont 15 au moins provenaient de cas provenant de l'épidémie en cours. Ce vaccin était constitué par une émulsion titrant de $1/2$ milliard à 1 milliard de corps vibrioniens par centimètre cube et chauffée pendant une heure et demie à la température de $+ 55$ à 56° .

La pratique de la vaccination comportait 2 inoculations, aux doses respectives de 2 et 4 cc., séparées par un intervalle de six jours. Quand il y avait nécessité de frapper fort, on a employé jusqu'à des doses d'abord de 4, puis de 6 cc., toujours avec le même intervalle de temps. Même par l'emploi de ces fortes quantités de vaccin, on n'a jamais observé aucun incident fâcheux. Pour ce qui est de la revaccination, elle se pratiquait au bout de dix mois, à l'aide d'une dose unique de 3 cc. de vaccin.

OBSERVATION I.

(Campagne de 1913. 1^{er} Corps d'Armée.)

Il s'agit de ce premier corps qui s'infecta en passant à Vratza et où les premiers cas éclatèrent nombreux, le 13 juillet 1913, dans le même régiment d'infanterie. On signalait, le 21 juillet, 2.500 cas, et chaque jour amenait 300 nouveaux cas.

Les 21 juin, 27 juin et 2 août, chaque homme reçut la première fois 1 cc., puis 2 cc. et, enfin, 3 cc. de vaccin.

On remarqua, dès la période s'étendant du 21 au 27 juin, une certaine baisse dans l'intensité de l'épidémie, mais il y avait cependant de 100 à 200 cas nouveaux quotidiennement. La veille de la troisième inoculation, on signalait encore 120 nouvelles atteintes.

Mais brusquement, le surlendemain, l'épidémie s'arrêtait tout d'un coup; il n'y avait plus, en effet, ce jour-là que 2 nouveaux cas. Le 5 août, on n'en avait plus qu'un seul, et le 6 enfin, on n'enregistrait plus aucun cas depuis les dernières vingt-quatre heures. L'épidémie était définitivement éteinte et, comme dit Cantacuzène, « elle fut comme coupée au couteau, aussitôt après la dernière inoculation ».

Et jamais plus, lors de la marche de retour, on ne signala aucun cas de choléra, malgré la fatigue et les chaleurs excessives.

Il faut noter en l'occurrence un autre fait très important, c'est que, dans ce premier corps, un régiment, le n° R. A., avait été vacciné préventivement. Or, dans ce régiment, l'épidémie n'atteignit que trois hommes, et tous les trois avaient échappé à la vaccination.

OBSERVATION II.

(Campagne de 1913, n° R. I.)

Cette observation concerne 4.500 soldats surmenés par des marches forcées, qui, en dix jours, présentèrent 386 cas, avec 166 décès.

La vaccination réglementaire en deux temps fut pratiquée dès

le second jour de l'épidémie; huit jours après, le nombre de cas, qui, la veille, était aussi élevé qu'avant la vaccination, tomba brusquement à zéro pour s'y maintenir ensuite.

OBSERVATION III.

(Campagne de 1913, n° R. I.)

Ce régiment eut, dès les premiers jours de l'épidémie, 280 cas avec 120 décès. Vacciné dès le troisième jour de l'épidémie, celle-ci présenta le neuvième jour un arrêt brusque. Puis aucun cas ne se produisit plus, sauf chez un capitaine qui, seul de son régiment, avait refusé la vaccination. « Il reconnut son erreur et déclara mourir par sa faute. »

OBSERVATION IV.

(Campagne de 1913, n° R. I.)

Il se produit rapidement dans ce régiment 270 cas et 28 décès. On commence la vaccination de la façon habituelle, le quatrième jour de l'épidémie. On note cependant, durant les trois jours qui suivent, une augmentation de la morbidité et de la mortalité, puis quatre jours après la 2^e injection, un arrêt presque complet de l'épidémie, arrêt qui devient complet neuf jours après.

OBSERVATION V.

(Campagne de 1913, n° R. de Cav.)

Au dépôt de ce régiment (à Turnu-Magurele, sur le Danube), on vaccine tous les hommes présents, soit 180 hommes, seuls 4 soldats-ordonnances échappent au médecin. Par la suite, les vaccinés furent indemnes, alors que trois des non-vaccinés furent frappés.

OBSERVATION VI.

(Campagne de 1913, n° R. I.)

Le commandant du n° R. I. s'était opposé à la vaccination de ses hommes; 200 soldats israélites, ayant réclamé, furent vaccinés cependant. Lors de l'épidémie, les israélites furent tous épargnés, alors que le reste du régiment présentait plus de 450 cas.

Cantacuzène ajoute : « Cette observation a la valeur d'une véritable expérience de laboratoire. »

OBSERVATION VII.

(Campagne de 1916. Camp d'internés de Galatz.)

Dès le début de la campagne de 1916, 6.700 Bulgares et Turcs de Dobrogea, de tout âge et de toute condition, avaient été concentrés à Galatz. Parmi ces internés, 5.500 avaient été maintenus sur les chalands qui les avaient amenés par eau le 6 septembre.

Un cas de mort suspecte (de choléra) était déjà survenu pendant le voyage; 2 nouveaux cas mortels apparaissent ensuite le 12 septembre, puis 2 autres le 17. Le choléra est alors diagnostiqué cliniquement et bactériologiquement.

Le 21 septembre, tous les internés sont installés dans une caserne spacieuse, où avaient été aménagés trois pavillons d'isolement, où étaient isolés, d'une part, les cas confirmés; d'autre part, les cas suspects et, enfin, les porteurs de germes, au fur et à mesure qu'un triage soigneux les dépistait.

Malgré tout cela, des cas nouveaux ne cessaient d'apparaître, et la mortalité atteignait le taux de 75 p. 100.

On pratique alors une vaccination générale, inoculant 2 cc. les 23 et 24 septembre, puis de même 2 cc. lors de la seconde inoculation pratiquée les 29 et 30 du même mois.

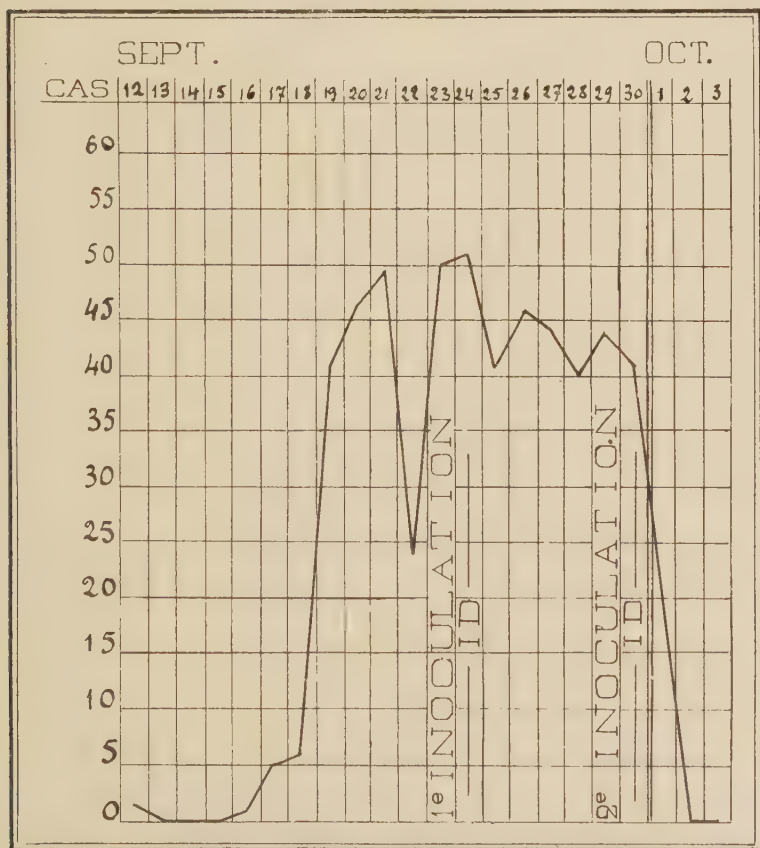
Il n'y eut pas d'amélioration sensible entre la première et la deuxième inoculation : le 30 septembre, il y avait encore 37 cas

nouveaux. Puis, brusquement, le surlendemain 2 octobre, le nombre de cas nouveaux tombait à zéro; là encore, l'épidémie s'était brusquement arrêtée.

Par la suite, quoiqu'on ait transporté les internés dans le nord, en Moldavie, dans des conditions « détestables » et par un froid très vif, malgré les ravages du typhus exanthématique et de la fièvre récurrente, il n'y eut pas de choléra, pas de porteurs de germes.

« La vaccination avait définitivement protégé leur organisme contre l'infection vibronienne. »

Le graphique ci-dessous, emprunté à Cantacuzène, résume admirablement cette observation et illustre les conclusions de l'auteur.



OBSERVATION VIII.

(Campagne de 1916, n° R. I.)

Au début de septembre 1916, 1.200 recrues destinées à ce régiment quittent Slatina pour Galatz.

On ne signalait à Slatina aucun cas de choléra, mais ce transport est effectué dans des wagons précédemment occupés par un contingent de troupes russes. Ces wagons étaient extrêmement souillés et n'avaient pas été désinfectés.

A l'arrivée à Galatz, un premier cas de choléra fait son apparition, et un examen sommaire révèle l'existence d'un certain nombre de porteurs de germes. Le lendemain, trois cas mortels se déclarent, le surlendemain 7, et l'épidémie s'étend rapidement.

On fait la double inoculation, le second et le cinquième jour du début de l'épidémie, avec 4 cc., puis 6 cc. de vaccin.

Le jour même de la deuxième inoculation, le nombre de cas tombe brutalement à zéro et s'y maintient.

Notez que le lendemain de ce jour, par un examen systématique, quoique l'épidémie ait été complètement jugulée, on put dépister 145 porteurs de germes, soit 12 p. 100 de l'effectif.

OBSERVATION IX.

(Campagne de 1916, Hôpital de contagieux de campagne n° 2.)

Il s'agit là d'un hôpital uniquement consacré au traitement de cas de typhus exanthématique, venus des armées roumaines et russes.

Les Roumains étaient vaccinés contre le choléra, les Russes ne l'étaient pas.

Une épidémie de choléra se déclara parmi les malades et convalescents russes, faisant de très nombreuses victimes. Les Roumains, au contraire, furent tous épargnés, sauf un sergent infirmier qui avait pu se soustraire à la vaccination. Il existait pourtant

beaucoup de porteurs de germes, aussi bien chez les Roumains que chez les Russes.

Cantacuzène ajoute : « Observation des plus démonstratives, présentant elle aussi toute la valeur d'une expérience de laboratoire. »

OBSERVATION X.

(Campagne de 1916, Hôpital de contagieux, de campagne, n° 5.)

A Vaslui, le choléra éclate dans un dépôt de vagabonds et de réfugiés, au nombre de 750. Il se déclare 53 cas, et on peut dépister 130 porteurs de germes.

Les malades et les porteurs sont isolés dans l'aile vide d'une caserne déjà occupée, d'autre part, par 550 soldats, pour la plupart des réservistes, avec quelques jeunes recrues.

Mais l'isolement ne fut pas étanche, et, par l'intermédiaire des porteurs sains, la troupe fut contaminée à son tour.

Parmi celle-ci, les réservistes déjà vaccinés ne furent pas atteints, tandis qu'il y eut 7 cas de choléra parmi les recrues qui n'avaient pu encore être vaccinées.

OBSERVATION XI.

Dans le laboratoire de J. Cantacuzène, un garçon employé à la stérilisation de la verrerie souillée par le vibrion cholérique mourut, au début de 1916, d'une attaque suraiguë de choléra.

On apprit par la suite que, seul de tout le personnel, il s'était soustrait à la vaccination et que ses camarades n'avaient pas voulu le dénoncer.

Il serait difficile, après la lecture de telles observations, de s'étonner qu'à propos de l'expérience roumaine J. Cantacuzène ait pu dire que les résultats en étaient « précis, indiscutables, entraînant la conviction ».

L'exposé que nous allons faire maintenant des autres campagnes de vaccination anticholérique ne fera que confirmer cette constatation.

B. — EXPÉRIENCE GRECQUE.

Le choléra éclata dans les troupes grecques en mai 1913, dès la prise de contact avec l'armée bulgare.

D'après Arnaud [2] et Sawas [86], l'effectif total mobilisé était de 114.000 hommes, et voici quel était l'état de la vaccination anticholérique.

° Effectif vacciné :

à 1 injection, 14.613 hommes;

à 2 injections, 91.224 hommes.

Dans ces conditions, on releva dans l'armée grecque 2.192 cas de choléra, se répartissant ainsi :

93 pour 1.000 chez les non-vaccinés;

42 pour 1.000 chez ceux vaccinés une fois;

7 pour 1.000 chez ceux vaccinés deux fois.

Enfin, Cantacuzène [16] donne les taux suivants de morbidité, dans l'armée grecque, à cette époque, suivant l'état d'immunisation des hommes :

1° Non-vaccinés, 5,75 %;

2° Vaccinés incomplètement, 3,12 %;

3° Vaccinés complètement, 0,41 %.

Ajoutons que, dans le Service de santé, vacciné deux fois quatre à huit semaines avant l'apparition du choléra, il n'y eut, malgré les nombreuses causes de contamination auxquelles le personnel de ce service était exposé, qu'un nombre infime d'atteintes, avec une très faible mortalité (13 cas sur 2.897 sujets, soit 4,5 pour 1.000.

« De tels chiffres sont impressionnants. » (J. Cantacuzène.)

C. — EXPÉRIENCE DE CORFOU (1916).

(Vaccin de l'Institut Pasteur.)

L'île de Corfou subit l'atteinte du choléra au début de l'année 1916 (de janvier à mai). L'île était sous le contrôle des forces françaises, et le docteur Vaudemer [98] fut chargé de lutter contre l'épidémie.

Ce dernier prit des mesures extrêmement énergiques et, en huit jours, les 15.000 habitants de la ville étaient vaccinés; pendant ce temps-là, des équipes volantes vaccinaient la population de huit communes de l'intérieur où des cas de choléra étaient apparus.

Le vaccin employé était celui de l'Institut Pasteur, employé en deux injections, la première de 1 cc., la seconde de 2 cc., huit jours plus tard.

Le 16 mars, cinq jours après le début des vaccinations, on vit le nombre de cas quotidiens de choléra tomber de 10 à 6. A partir du 22 mars, le nombre des cas quotidiens civils dans la ville et dans la banlieue tomba à 3 par jour. Le dernier cas, isolé, apparut le 10 avril.

« A cette date, le choléra était terminé, dit le Docteur Vaudemer, ayant frappé, avant que les vaccinations ne fussent commencées, 20 personnes, dont 18 moururent, ayant décliné dès les premières applications du vaccin, puis disparu, une fois terminée la première série de vaccination de la population tout entière. »

Les conditions du début de l'épidémie étaient pourtant fort inquiétantes tant du fait de l'encombrement de la ville et de la présence de troupes serbes dans un état misérable que de la faiblesse des moyens rencontrés sur place. Le mal céda cependant dès la première vaccination anticholérique généralisée, et l'on n'eut pas à constater d'augmentation dans le nombre des cas pendant les premiers jours qui suivirent cette vaccination. Il n'y eut donc pas de phase négative.

Quant aux troupes françaises qui, à Corfou, devaient assurer le service d'ordre dans les milieux les plus contaminés,

elles ne présentèrent pas un seul cas de choléra, tout le contingent ayant été vacciné depuis peu.

L'armée serbe qui se reformait dans l'île, était, au contraire, au début de son séjour profondément infectée par le choléra. Mais il faut se rappeler que les soldats serbes n'avaient été vaccinés que lors des précédentes guerres balkaniques, c'est-à-dire deux ans auparavant, quant aux recrues, vu les événements, elles ne l'avaient jamais été. On sait, d'autre part, dans quel effroyable état de misère physiologique se trouvait cette armée.

En tout cas, « au fur et à mesure des vaccinations dans l'armée serbe, on vit les cas de choléra décroître, comme, dans les mêmes conditions, on les voyait disparaître dans la population civile ».

Et Vaudremer termine par ces mots son exposé à l'expérience de Corfou :

« Ainsi, les vaccinations dans l'armée avaient arrêté l'épidémie, comme elle l'avait fait dans la population civile. »

D. — EXPÉRIENCE DE SIDI-ABDALLAH (Tunisie, 1916).

(Vaccin des Instituts Pasteur de Paris et d'Alger.)

A partir du 9 janvier 1916, débarquèrent à Sidi-Abdallah 22 convois de rescapés serbes. On a dit le pitoyable état de ces troupes; sur 19.983 militaires débarqués, on dut en hospitaliser 15.000 dès l'arrivée. Il y eut parmi eux 410 cas de choléra, bactériologiquement diagnostiqués, le 1^{er} cas étant décelé chez un officier par le laboratoire de bactériologie de l'Hôpital maritime de Sidi-Abdallah.

L'épidémie, ayant fait son apparition le 9 janvier 1916, décrut légèrement en fin janvier, pour s'étendre considérablement dans les premiers jours de février et atteindre son maximum en février. Elle commença à décroître rapidement à la mi-février, quand la vaccination anticholérique fut généralisée.

Celle-ci, utilisant le vaccin des Instituts Pasteur de Paris et d'Alger, fut rendue systématique à partir du 1^{er} février jus-

qu'au 13 mars 1916, date de l'arrivée du navire-hôpital *Sphinx*. Ensuite, les malades ne quittaient Corfou que complètement immunisés.

Le Docteur François Bars [5], à qui nous empruntons ces détails, conclut ainsi :

« La vaccination anticholérique a paru une mesure particulièrement efficace. En effet, c'est au cours des premiers jours de février que l'épidémie a battu son plein. Or, à cette date, les malades n'avaient pu recevoir encore qu'une injection de vaccin au plus. Aussitôt après, la morbidité par choléra est tombée pour s'éteindre du jour où les malades arrivaient après vaccination complète à Corfou.

» Aucun cas n'a été observé chez des sujets préalablement vaccinés, de même que chez le personnel sanitaire... On ne peut expliquer cette immunité remarquable autrement que par les heureux effets de la vaccination anticholérique. »

E. — EXPÉRIENCE D'ODESSA.

(Vaccin chauffé et phéniqué à 0,5-0,7 % des stations bactériologiques d'Etat.)

a) En 1918.

Odessa était, en 1918, infectée par le choléra. Voici, d'après la Doctoresse Kanevskaïa (31), quels résultats donna dans cette ville, de septembre à novembre 1918, l'emploi de la vaccination anticholérique.

Le vaccin employé était celui des stations bactériologiques d'Etat, vaccin chauffé et additionné de 0,5 p. 100 d'acide phénique. On fit en général 2 inoculations, d'abord de 1 cc., puis de 2 cc., séparées par un intervalle d'une semaine.

On effectua au total (pour le premier groupe de vaccination seulement) 30.131 vaccinations à 1 seule inoculation (la première) et 14.078 vaccinations complètes à 2 inoculations, sans tenir compte de l'asile d'aliénés où 200 personnes, y compris les employés, furent vaccinées 3 fois, avec des doses successives de 0 cc. 8, 1 cc. 2, 2 cc., à six jours d'intervalle.

Vu les temps, on ne peut à Odessa, en 1918, mesurer par des statistiques précises le degré de protection apporté à la

population entière de la ville par le vaccin anticholérique.

La Doctoresse Kanevskaïa, qui dirigea ce premier groupe de vaccination, affirme cependant que le rôle de la vaccination anticholérique fut « très important ».

En tout cas, dans l'asile d'aliénés, pourtant dans un état déplorable à tout point de vue, « l'épidémie, si forte en cet établissement, s'éteignit complètement dans les deux semaines qui suivirent le début des vaccinations » (Kanevskaïa).

b) En 1921-1922.

Pendant l'hiver 1921-1922, Odessa était dans un état pitoyable, que l'on peut vraiment apprécier si on pense que la population totale de la ville, déjà tombée à 34.500 habitants en 1921, n'était plus que de 20.000 habitants en 1922.

Les canalisations d'eau étaient presque inutilisables, aussi avait-on dû employer de nouveau d'anciens puits extrêmement souillés.

Aussi ne faut-il pas s'étonner qu'on ait pu signaler, les chaleurs venues, soit de mai à août 1922 :

434 cas de choléra bactériologiquement constaté;

209 cas de choléra cliniquement constaté;

390 cas de gastro-entérite suspecte.

On put vacciner, cette année-là, de la même façon sensiblement qu'en 1918, 25.631 personnes : vaccinations se répartissant ainsi :

10.073 vaccinations à 1 seule inoculation;

8.543 vaccinations à 2 inoculations;

7.045 vaccinations à 3 inoculations.

Les résultats obtenus sont condensés ci-dessous :

Morbidité : vaccinés, 0,14 %; non-vaccinés, 4 %;

0,14 %; non-vaccinés, 4 %;

Mortalité (pourcentage des cas) : vaccinés (1), 15 %; non-vaccinés, 50 %.

(Statistiques du Dr Furstenberg [29].)

(1) Vaccinés complètement, c'est-à-dire ayant reçu 2 à 3 piqûres.

On peut résumer cette observation en disant que les personnes vaccinées ont été, à Odessa, en 1922, presque 30 fois moins exposées à contracter le choléra que celles qui ne l'étaient pas.

Donc, dans l'expérience d'Odessa, la vaccination anticholérique, bien qu'à cette époque toutes les conditions fussent très défavorables, a fait là aussi la preuve de sa valeur.

Ajoutons, pour clore cet exposé des faits observés au cours de la Grande Guerre, que, si nous en croyons Cantacuzène, la vaccination anticholérique donna parmi les troupes allemandes et associées les mêmes bons résultats que ceux que nous venons de rapporter. Enfin, lors de l'épidémie cholérique de 1915-1916, à la 3^e armée italienne, la vaccination donna, d'après Sanarelli, toute satisfaction, et les services qu'elle a rendus dans ces troupes, à ce moment, sont qualifiés d'« inappréciables » par le Docteur Paolo Rombey [76] dans les conclusions de la note qu'il présenta à ce sujet devant le Congrès international de médecine et de pharmacie militaire réuni à Rome en 1923.

VII. — Expérience des Iles Philippines (1920-1923).

Le Docteur Pottevin [72], Directeur adjoint de l'Office international d'hygiène publique, rapporte que le choléra réapparaissant tous les ans à Manille, on se décida, en 1920, sous le contrôle d'une commission anticholérique spécialement créée, à entreprendre sur toute l'étendue des îles Philippines un travail méthodique d'immunisation.

Le vaccin choisi fut un vaccin chauffé, celui employé au début de l'expérience titrait 1 milliard de germes par centimètre cube. Cette teneur fut élevée par la suite jusqu'à 3 milliards par centimètre cube. En 1922, d'ailleurs, d'après Cantanjal [48] on pensait pouvoir sans inconvénient arriver au titre de 7 milliards 1/2 et on considérait celui même de 15 milliards par centimètre cube comme inoffensif.

L'emploi de ce vaccin ne semblerait d'ailleurs n'avoir comporté que l'usage d'une seule injection.

Voici, toujours d'après Cantanjal, le nombre de vaccinations effectuées pendant toute la durée de cette campagne :

En 1920 :

Manille, 15.623 inoculations;

Province, 187.037 inoculations.

En 1921 :

Manille, 47.094 inoculations;

Province, 341.102 inoculations.

En 1922 (janvier) .:

Manille (seulement), 60.477 inoculations.

Enfin, les constatations que l'on put faire dans les 13 derniers mois de l'expérience furent les suivantes :

Chez les 107.541 vaccinés, on ne signala que 4 cas de choléra et pas de décès, tandis que les 186.124 sujets non immunisés présentaient 120 cas de choléra et 41 décès.

La morbidité dans l'un et l'autre groupe était donc de :

0,7 p. 1.000 chez les sujets non vaccinés,

et seulement de :

0,04 p. 1.000 chez les sujets vaccinés. .

Là encore, le haut degré de l'immunité fournie par la vaccination anticholérique était démontré par les faits.

VIII. — Expérience indochinoise (1927-1928).

(Vaccin de l'Institut Pasteur de Saïgon.)

L'expérience indochinoise nous importe à plus d'un titre : d'abord parce que s'étant poursuivie dans l'Empire colonial français et ensuite parce qu'elle constitue un bon exemple de sa nécessité absolue, quelle que soit l'intensité de l'effort

fourni, d'en enregistrer rigoureusement les résultats si l'on veut que ceux-ci puissent servir de base à une opinion scientifique sérieuse.

De ce fait même, cette expérience indochinoise, admirable par la grandeur de la tâche et les difficultés vaincues, n'a point laissé cependant de paraître par certains de ses aspects quelque peu déconcertante. En effet, faute de statistiques d'ensemble précises et vraiment valables, des résultats partiels, défavorables à la méthode de la vaccination anticholérique en tant que procédé primordial de la prophylaxie des épidémies de choléra, ont pu frapper l'esprit de certains médecins coloniaux et de quelques hygiénistes plus qu'il ne paraît convenable.

L'épidémie en cause, débutant en 1926, ne s'éteignit complètement que dans la seconde moitié de l'année 1928. Elle ne constitue d'ailleurs qu'un épisode de cette endémo-épidémie extrême-orientale, qui, de 1883 à 1892, fit aux Indes 3 millions 950.000 victimes, 125.000 en 1919 au Bengale, 300.000 en Chine (Marcel Léger [59]).

Si au Tonkin, déjà lors de l'épidémie de 1910, il y eut plus de 20.000 morts en quatre mois, ce même pays, dans les deux années 1926 et 1927, vit disparaître 3 p. 4.000 de sa population.

Pour le reste, les deux tableaux ci-après, dont les données sont extraites des travaux de Gaide et Blandin [34], peignent bien les ravages du mal dans l'Union indochinoise.

TABLEAU I

Atteintes par choléra en Indochine pendant les six années 1923-1928.

1923	331 cas avec	166 décès
1924	141 cas avec	74 décès
1925	174 cas avec	92 décès
1926	19.445 cas avec	14.912 décès
1927	31.940 cas avec	24.129 décès
1928	6.179 cas avec	4.943 décès

NOTA. — La population totale de l'Indochine est de 19.500.000 habitants d'après les chiffres donnés par Gaide et Blandin, 19.000.000 seulement d'après Audibert [3].

TABEAU II

*L'épidémie de choléra, pendant les années 1927 et 1928,
dans les différents pays de l'Union indochinoise.*

Pays	Population (habitants)	Année 1927			Année 1928		
		Nombre de cas	Nombre de décès	Mortalité pour 1.000 h.	Nombre de cas	Nombre de décès	Mortalité pour 100.000 h.
Tonkin.....	7.000.000	22.775	17.199	2,43	62	19	0,002
Annam	5.000.000	5.431	4.181	0,83	577	349	0,06
Cochinchine.	4.000.000	2.372	1.797	0,44	4.138	3.522	0,8
Cambodge ..	2.500.000	1.162	841	0,33	1.343	991	0,3
Laos.....	1.000.000	200	111	0,11	0	0	0

D'autre part, voici quel était, en fin de septembre 1927, l'état des vaccinations effectuées (Gaide [30]).

Tonkin, 1.200.000;
Cochinchine, 250.000;
Annam, 400.000;
Cambodge, 75.000;
Laos, 55.000,

soit, au total, 1.980.000 vaccinations pour les 19 millions $1/2$ d'habitants que compte l'Indochine.

Il faut noter que, le 4 juin 1927, une circulaire de l'Inspection générale des services sanitaires et médicaux, adressée aux directeurs locaux des services de santé, reprenant les termes de plusieurs instructions précédentes, insistait sur les avantages de la vaccination et sur l'utilité de la pratiquer méthodiquement à titre prophylactique et, si possible, avant le développement de l'épidémie.

De plus, le Conseil supérieur d'hygiène s'était réuni sous la présidence du gouverneur général, le 20 juillet 1927. Après discussion, la majorité du Conseil adoptait le rapport du médecin inspecteur Gaide, proposant la vaccination méthodique intensive comme le moyen qui paraissait le plus propre à arrêter l'épidémie en cours, vu « les avantages déjà obtenus dans d'autres pays par cette prophylaxie bien appliquée » (Docteur Gaide).

A cette même séance, un crédit de 200.000 piastres était accordé à l'Institut Pasteur de Saïgon. Celui-ci, par un avenant à son contrat du 29 mai 1925, s'engageait :

1° A délivrer en sept mois, à partir du 1^{er} octobre 1927, 36 millions de cc. de vaccin anticholérique, en ampoules de 25 cc.;

2° A délivrer et répartir chaque mois, entre les directions locales des cinq pays de l'Union, une fraction de 5.143.000 cc. de vaccin, « à l'exclusion de toute expédition directe dans les provinces de chacun de ces pays »;

3° A augmenter l'approvisionnement initial prévu de toute quantité supplémentaire demandée par l'Inspection générale du Service de santé. En fait, pendant l'année 1927, l'Institut Pasteur de Saïgon a préparé 20.427.000 cc. de vaccin (Lasnet [57]).

Enfin, à la suite de la réunion du Conseil supérieur d'hygiène, une circulaire était adressée par l'Inspection des services sanitaires et médicaux, après approbation du gouverneur général, aux directeurs locaux, sous le couvert des chefs d'administration locale des différents pays.

« Aux termes de cette circulaire, il était prescrit aux directeurs locaux d'organiser, par entente avec l'autorité administrative et sur les bases déjà adoptées antérieurement, un plan de campagne permettant la vaccination des groupements et des centres, ainsi que l'isolement des foyers et leur stérilisation, en un mot l'application de toutes les mesures de nature à arrêter l'épidémie. La circulaire insistait sur la nécessité d'une parfaite collaboration entre l'Administration et le Service de santé à tous les échelons et recommandait, en outre, d'utiliser le concours des autorités mandarinales, indispensable pour la réussite de la campagne sanitaire. »

« Telles ont été, en résumé, conclut le médecin général inspecteur des Services sanitaires et médicaux, Docteur Gaide, les directives sanitaires prescrites en août et septembre 1927. Il est regrettable qu'elles n'aient pas été accueillies ni suivies partout avec la même bonne volonté. Aussi le résultat

de la campagne de vaccination n'a-t-il pas été aussi satisfaisant qu'il aurait dû l'être. » (Gaide, *loc. cit.*, p. 321).

Quoi qu'il en soit, voici quel fut le nombre de vaccinations effectuées en Indochine pendant la période qui s'étend de janvier 1927 à janvier 1929 :

De janvier 1927 à octobre 1927, 1.980.900 vaccinations;

D'octobre 1927 à mai 1928, 4.788.560 vaccinations;

De mai 1928 à janvier 1929, 1.462.341 vaccinations.

Pendant la « campagne de vaccination » proprement dite, c'est-à-dire d'octobre 1927 à mai 1928, les vaccinations se répartissent ainsi dans les différents pays de l'Union :

Cochinchine : 1.244.222, soit 473 p. 1.000 de la population;

Tonkin : 1.436.463, soit 359 p. 1.000 de la population;

Annam : 1.700.000, soit 340 p. 1.000 de la population;

Cambodge : 343.523, soit 137 p. 100 de la population;

Laos : 97.652, soit 95 p. 1.000 de la population.

On voit, par ces tableaux, que la vaccination fut en Indochine loin d'être totale et massive. On se trouve donc ici très éloigné des conditions où la vaccination anticholérique donne la pleine mesure de son pouvoir de protection.

« Mais, comme le dit le médecin inspecteur général Gaide (*loc. cit.*, p. 322), « cette vaccination totale de la population étant impossible, en raison des dépenses très élevées qu'elle entraînerait et de la pénurie actuelle du personnel, en raison aussi de l'impossibilité d'atteindre certaines fractions ou certains groupements de la population, il a paru opportun de limiter cette prophylaxie aux principaux groupements et grands centres, ainsi qu'à la stérilisation des foyers, par une vaccination aussi intensive que possible ».

Mais, malheureusement du point de vue qui nous occupe, cette campagne de vaccination ne fut pas organisée de façon à constituer un test certain de la valeur réelle de la vaccination anticholérique.

Ainsi le médecin commandant R. Pons [71], ancien chef de laboratoire de l'Institut Pasteur de Saïgon, considérant que l'on a réalisé en Indochine l'effort le plus considérable que l'on ait jamais tenté en matière de vaccination préventive, regrette « qu'une expérience d'une telle envergure n'ait pas permis de fixer d'une manière définitive la valeur de l'immunisation vaccinale, et en particulier que les lots témoins n'aient pas été conservés au sein de la masse des vaccinés ».

Aussi, si on devait se borner aux renseignements fournis par l'expérience indochinoise, serait-il difficile de répondre d'une manière adéquate, logique et satisfaisante, aux adversaires de la vaccination anticholérique, sans distinguer ce qui doit être attribué aux déficiences mêmes d'application de sa méthode ».

Hermant [42], par exemple, médecin principal de l'Assistance Médicale, commence son travail sur les *Mesures de prévention et de suppression du choléra* par cette affirmation :

« Il ne fait de doute pour personne, même pour ceux qui lui reconnaissent la plus grande efficacité, que la vaccination anticholérique est insuffisante à elle seule pour assurer la prémunition de tout un pays contre le choléra. »

Ici, on peut répondre facilement à cette question préjudicielle qu'il n'est pas jusqu'à présent d'exemple de pays vacciné en totalité. Et s'en trouverait-il par la suite qu'on ne pourrait s'empêcher de penser qu'un tel pays, ayant su se doter d'une organisation sanitaire au fonctionnement si excellent, n'aurait pu en même temps que perfectionner à l'extrême tant la surveillance aux frontières que l'hygiène générale et le bien-être de ses populations. Comment alors distinguer le rôle exact joué dans l'atténuation ou la suppression des épidémies de choléra par cette vaccination généralisée ?

Nous pouvons cependant citer des cas où, en Indochine même, grâce avant tout à la vaccination systématique, on a pu tant arrêter le choléra au long d'une frontière que pro-

téger parfaitement des collectivités restreintes où la vaccination pouvait facilement se trouver d'application méthodique et totale.

Gaïde, d'autre part (*loc. cit.*, p. 337), cite l'opinion du Directeur local de la Santé du Cambodge, qui affirmerait entre autres :

« Qu'il semble que des cas chez les vaccinés ont été constatés dans toutes les circonscriptions médicales et à toutes les périodes de la vaccination et que le pourcentage des décès par rapport aux cas chez les vaccinés s'est assez souvent montré au moins aussi élevé que chez les non-vaccinés. »

Et qui concluerait ainsi :

« La vaccination a un très faible pouvoir d'immunisation; si ce pouvoir d'immunisation existe, il est si faible qu'il ne saurait entrer en ligne de compte avec les efforts à fournir et les dépenses à engager pour réaliser une vaccination générale du pays. »

Nous laisserons répondre le Docteur Gaïde qu'« en présence d'une opinion aussi peu favorable à la vaccination et que ne confirment pas heureusement les résultats signalés dans les autres pays de l'Union, on comprend combien il devient difficile d'interpréter dans le détail les statistiques fournies par le Cambodge ». Nous ajouterons seulement qu'on verra par la suite comment, grâce à la vaccination anticholérique, le Laos a pu se protéger contre l'épidémie qui, à partir précisément du Cambodge, tentait par la voie du Mékong de l'envahir, fait qui était de règle au Laos avant la campagne de vaccination.

Nous préférons, en effet, pour ce qui concerne les cas de choléra déclarés chez des vaccinés, rapporter ici l'instructive discussion qui eut lieu à ce sujet à la Société médico-chirurgicale de l'Indochine, lors de la présentation de l'étude de Quénardel [74] intitulée : « Vaccination anticholérique, échec de la méthode à Siem-Réap. »

Après avoir exposé le cas de 7 prisonniers qui, au cours d'une épidémie locale, auraient succombé malgré la vaccination, Quénardel soutient la proposition suivante :

« A la suite de tels faits matériels, notre confiance en la vaccination anticholérique est complètement ébranlée, et telle qu'elle apparaît actuellement nous n'oserions plus recommander une telle vaccination. »

On comprend mal un découragement si rapide quand la suite de la discussion nous apprend que, sur les 7 sujets en cause, 3 ont contracté le choléra dans la période séparant les 2 inoculations que comporte l'administration régulière du vaccin. Il se précise qu'il s'agit de 7 prisonniers vivant dans des conditions d'hygiène et d'alimentation déplorables, dont les inoculations n'avaient même pas été officiellement enregistrées, et qui constituaient à Siem-Réap le seul groupe de personnes vaccinées. Quénardel admet, en effet, que le reste de la population, dont une très faible partie seulement avait reçu une seule inoculation, doit être considérée comme non vaccinée.

Comment, dans ces conditions, l'auteur a-t-il voulu appuyer son opinion de l'ensemble des faits suivants :

a) Population non vaccinée : 6.000 sujets; dont :

29 cas de choléra;

22 décès;

7 guérisons.

b) Groupe de vaccinés : 7 sujets; avec :

7 cas de choléra;

7 décès;

0 guérison.

Souchard ⁽¹⁾, prenant, à la séance dont nous parlons, la défense de la vaccination anticholérique, put facilement répondre que ces faits ne méritaient pas les conclusions pessimistes que Quénardel en tire sur la valeur de la vaccination anticholérique. Et, après avoir rappelé qu'on signale

(1) Cf. la discussion du rapport de Quénardel [74].

des récidives, même après des maladies aussi immunisantes que la fièvre typhoïde ou la variole, Souchard insista sur les conditions qui doivent être nécessairement réunies si l'on veut avoir le droit de conclure valablement sur les résultats d'une expérience de vaccination, à savoir :

- 1° un grand nombre de sujets en expérience;
- 2° des groupes d'une importance aussi égale que possible de sujets vaccinés et non vaccinés;
- 3° des conditions de vie identiques pour les deux groupes.

Et Souchard conclut en citant en exemple l'enquête de Graham aux Indes en 1926, et en particulier les résultats obtenus dans le district de Madras, c'est-à-dire :

a) Nombre de sujets :

Vaccinés, 15.727;

Non vaccinés, 13.388.

b) Morbidité :

1° Chez les sujets vaccinés :

à 1 seule injection, 72 cas, soit 6,6 p. 1.000;

à 2 injections, 7 cas, soit 1,4 p. 1.000;

2° Chez les sujets non vaccinés : 248 cas, soit 18,5 p. 1.000.

Résultats d'ailleurs nettement favorables à la vaccination anticholérique, que, selon Souchard, il faut juger « d'après le pourcentage des sujets qu'elle aura protégés, et non sur ses défaillances ».

Et à propos de ces cas de choléra chez des vaccinés, il nous paraît utile de citer pour conclure l'opinion du médecin indochinois Nguyen van Khai, second contradicteur de Quénardel :

« En dehors des cas de choléra parmi les vaccinés-vérifiés par nous, certains notables ont signalé à l'autorité pro-

vinciale quelques décès par choléra parmi les vaccinés de leurs villages.

» Cependant, après vérification de leurs noms avec nos listes de vaccinés et enquêtes domiciliaires, nous nous apercevions que, par crainte de recevoir une punition, les familles des cholériques déclaraient toujours que ces derniers avaient été vaccinés contre le choléra. D'ailleurs, d'une façon générale, il ne faut pas se fier aux renseignements donnés par les notables, il faudra toujours vérifier ce qu'ils disent. »

En l'absence donc de statistiques d'ensemble légitimement et définitivement valables, nous citerons un certain nombre de faits particuliers, permettant cependant d'apprécier de quelle valeur fut, en Indochine, la protection apportée contre l'épidémie.

Disons d'abord que Gaide affirme (*loc. cit.*, p. 323) que « partout où la vaccination a touché la totalité des groupements dans un temps minimum, grâce à une bonne organisation sanitaire et au concours entier de l'autorité administrative, ses résultats furent très satisfaisants ».

Et l'examen des tableaux de morbidité par pays donnés par Gaide montre, en effet, « que, dans toutes les provinces où le nombre des vaccinés par rapport à celui de la population est assez élevé, le pourcentage des cas est relativement faible ».

Il en est ainsi au Tonkin, à Bac-Ninh, Lao-Kay, Thai-Nguyen. De même, en Annam, grâce à la parfaite organisation de la campagne de vaccination, les résultats furent très bons. Ainsi à Tourane, il n'y eut aucun cas de choléra dans les groupements vaccinés à temps. Dans la province de Binh-Dinh, sur une population de 500.000 habitants, 42 cas seulement de choléra furent constatés.

En Cochinchine, il résulte de même de l'examen des statistiques que, dans les provinces de Baria, de Bentré, de Bien-Hoa, de Hatien, de Tay-Ninh et à Poulo-Condor, la vaccination, ayant atteint au moins le tiers de la population, a donné de très bons résultats.

A Bien-Hoa, malgré la présence de nombreux ouvriers sur les plantations, la province, sauf une petite épidémie au chef-lieu, fut complètement épargnée. Et pour ce qui est de Poulo-Condor, dont la population fut entièrement épargnée, on n'y signala aucun cas de choléra. Il en fut de même pour quelques quartiers de Cholon, eux aussi entièrement vaccinés.

A Soctrang, les vaccinations faites dans les milieux infectés ont pratiquement arrêté l'épidémie, comme d'ailleurs à Chaudoc, après qu'on eût institué un contrôle policier et administratif rigoureux de vaccination, comportant même l'obligation de présenter pour les habitants un certificat de vaccination. Après que la population de Chaudoc eût été ainsi presque entièrement immunisée, l'épidémie, qui avait éclaté vers le mois de février 1928 et s'était vite montrée inquiétante, s'arrêta net au mois d'avril dans son extension; il n'y eut plus qu'un nombre insignifiant de cas à la fin de ce même mois.

Au Cambodge, malgré les mauvaises conditions d'application de la vaccination anticholérique, on peut noter que la période qui suivit la campagne de vaccination marque un fléchissement très net de l'épidémie et correspond avec celle de l'immunisation des foyers.

Au Laos, vu la difficulté des communications, on s'est attaché à immuniser les régions particulièrement menacées, c'est-à-dire les villages situés sur les frontières et sur les grandes voies de communication terrestres et fluviales.

Une première campagne de vaccination poursuivie en 1926, peut-être « trop timidement », n'avait pas donné des résultats très favorables; aussi, en 1927, les habitants accueillirent-ils avec méfiance la nouvelle campagne de vaccination. Mais en 1928, devant les bons effets obtenus l'année précédente, c'est très volontiers qu'ils se prêtèrent à la revaccination.

Dans la province de Barsac, très menacée par le Cambodge, on vaccina les régions d'accès, c'est-à-dire Paksé.

l'île de Khong, l'île de Khone, les îles du Mékong et les villages riverains ainsi que les centres de Fiafay et Barsac. Les équipages des bateaux provenant du Cambodge étaient arraisonnés et ne pouvaient débarquer à Khone-Sud qu'à condition de pouvoir faire la preuve qu'ils avaient été vaccinés depuis vingt jours au moins. Ceux qui ne pouvaient fournir cette preuve étaient vaccinés et renvoyés au Cambodge par le même bateau.

Cet ensemble de mesures protégea efficacement les îles du Mékong, autrefois désolées par de meurtrières épidémies. Seules 10 personnes furent atteintes à la suite de l'arrivée clandestine de 2 indigènes en incubation de choléra. L'épidémie s'arrêta aussitôt parmi cette population immunisée. Ce fait frappa beaucoup les esprits, entraînant une grande faveur pour la vaccination anticholérique.

Les autres provinces du Laos furent-elles aussi parfaitement protégées par la vaccination des régions frontières ? On doit signaler seulement dans la région de Savannakhet une petite épidémie en provenance d'Annam, par la rivière Sepone, vite jugulée par une vaccination activement poursuivie des villages riverains.

Depuis le mois de décembre 1927, d'ailleurs, le Laos n'a pas signalé la présence d'un seul foyer de choléra sur son territoire (*loc. cit.*, p. 34).

Pour terminer cet exposé, nous dirons enfin les résultats très démonstratifs obtenus dans les milieux surveillés, tels qu'écoles, casernes, prisons, chantiers et plantations, où la vaccination peut aisément se poursuivre complète et méthodique.

Aux mines de Hongay (Tonkin), où travaillent plus de 15.000 ouvriers, l'épidémie de 1927 fit rage, provoquant de nombreuses désertions. Le médecin de ces mines rapporte que l'épidémie cessa complètement, aussitôt que tout le groupement eut été complètement vacciné. La vaccination devint tellement populaire que les ouvriers allèrent par la suite jusqu'à tenter de se faire vacciner trois ou quatre fois

de suite, pensant par là éviter plus sûrement le choléra.

A Saïgon, il n'y eut pour ainsi dire pas de cas de choléra dans les groupements, casernes, écoles, prisons et chantiers, où les vaccinations purent être facilement contrôlées. Les chantiers Michelin, à Dauting (Cochinchine), ne présentèrent, dans les mêmes conditions, qu'un seul cas de choléra.

Au Cambodge, on doit reconnaître que les groupements isolés, soumis en totalité à la vaccination, sont restés indemnes. Ainsi le médecin de Kampot attribue à l'influence du vaccin l'état sanitaire satisfaisant des distilleries, écoles, groupements de tirailleurs. Il en est de même dans les provinces de Kandal, de Pursat et de Tan-An, dont le médecin donne un tableau saisissant des difficultés qu'il rencontra, en dehors des agglomérations surveillées, quand il voulut faire accepter la vaccination par une population superstitieuse et attardée (Nguyen-van-Khai [66]).

Tels sont quelques-uns des résultats les plus frappants obtenus en Indochine pendant la campagne de vaccination anticholérique de 1926, 1927, 1928. Rapportons, pour conclure à cette étude, que le médecin commandant Pons, dont nous avons déjà cité les opinions, affirme que, « malgré tous les obstacles, dès le mois de septembre 1927, l'épidémie, grâce à la vaccination anticholérique, était enrayée et qu'aucun signe de reviviscence ne fut noté pendant la campagne qui suivit ». Quant au docteur Gaide, qui dirigea l'ensemble des opérations, devant les résultats obtenus, il reste convaincu, et ceci nous suffira, « que la vaccination anticholérique, appliquée avec méthode, conserve sa valeur et reste l'un des éléments primordiaux de la prophylaxie du choléra ».

Nous terminerons cet exposé des grandes expériences d'application de la vaccination anticholérique en rappelant les services qu'elle a rendus lors de la récente épidémie, qui,

à partir de Bassorah, éclata en Irak le 27 juillet 1931. Cette épidémie fut rapidement jugulée grâce à la vaccination anticholérique obligatoire, certifiée par un passeport sanitaire spécial (Morgan [65]). Cette mesure, renforcée par des postes de vaccination échelonnés le long de la frontière terrestre, surveillée d'une façon rigoureuse dans tous les aéroports, empêcha d'une façon absolue la contamination de la Syrie française (V. à ce sujet l'important travail de Duguet, Causseret et Escalier [23]).

Quelles conclusions pouvons nous tirer de ces multiples observations ? La question qui se posait était de savoir si la vaccination anticholérique, représentée par les vaccins classiques, chauffés ou phéniqués, administrés par voie sous-cutanée, pouvait assurer un assez haut degré d'immunité du terrain sur lequel se développent les épidémies de choléra, pour que l'on pût considérer ce moyen de lutte comme étant celui que l'on doit préférer à tout autre ou en tout cas comme celui à utiliser en premier lieu du fait de son efficacité certaine et constamment égale à elle-même. Il nous semble que les faits ont répondu affirmativement et que l'on peut dire à juste titre que toutes les fois que la vaccination anticholérique a été appliquée à la prophylaxie du choléra, même sur de larges masses humaines, dans des conditions suffisantes de succès, c'est-à-dire fortement généralisée et aux doses nécessaires, elle n'a jamais failli aux espoirs qu'on avait pu mettre en elle.

Dopter, Cantacuzène, Vaudremer, sont les garants de cette opinion, identique d'ailleurs à celle qui se trouve exprimée dans la motion adoptée à l'unanimité des 165 délégués, lors de la Conférence internationale sanitaire, réunie à Paris en 1926, motion qui s'exprime ainsi :

« La vaccination anticholérique est d'une efficacité certaine et bien établie. Elle permettra, lorsqu'on l'applique systématiquement, d'arrêter net une épidémie commençante ou d'éteindre un foyer épidermique à son éclosion. L'immunité dure pratiquement six mois. »

CHAPITRE IV

ETUDE CRITIQUE DU VACCIN SENSIBILISE

C'est à Besredka [6] que l'on doit, dès 1902, la découverte du vaccin anticholérique sensibilisé. Il faut reconnaître cependant à Yabe [101], le mérite d'avoir, pour la première fois, lors de l'épidémie de choléra de Tokio, en 1916, mis en œuvre et appliqué à l'immunisation de larges masses humaines, un procédé de vaccination si séduisant dans son principe, mais dont les mérites, il faut le dire, étaient à cette époque encore fort discutés.

Le nombre des personnes vaccinées lors de cette épidémie fut de 300.000 environ, se répartissant ainsi :

- 1° A Tokio même, 238.936 personnes, sur une population totale de 2.444.796 habitants, soit les 10,64 p. 100 de l'ensemble.

Il faut noter que ce premier groupe de vaccinés comprend seulement les personnes vaccinées dès le début de l'épidémie, de même que celles qui, du fait de leurs occupations, étaient particulièrement exposées.

- 2° Dans la banlieue de Tokio, 61.988 personnes, sur une population totale de 811.131 habitants, soit les 7,64 p. 100 de l'ensemble.

Les chiffres de morbidité obtenus à la fin de l'épidémie furent les suivants :

Nombre d'atteintes par choléra :

à Tokio : vaccinés, 0; non-vaccinés, 372;
dans la banlieue : vaccinés, 0; non vaccinés, 229.

Taux de morbidité :

à Tokio : vaccinés, 0,13/10.000; non-vaccinés,
1,85/10.000;
dans la banlieue : vaccinés, 0/10.000; non-vaccinés,
3,09/10.000.

On peut dire qu'en définitive le taux d'injection des vaccinés était de $\frac{1}{25}$ de celui des non-vaccinés.

Quelques faits particuliers permettent d'apprécier la valeur de l'immunité acquise par l'emploi du vaccin anticholérique sensibilisé.

Par exemple :

Dans une usine, seules les personnes non-vaccinées furent atteintes par le choléra.

Dans un quartier de Tokio où la vaccination avait été pour ainsi dire générale, on n'a pu signaler aucun cas de choléra. Dans un autre quartier, où seulement 30 p. 100 des vaccinations prévues avaient pu être effectués, il s'en est trouvé 18 cas.

« Les cas de ce genre prouvent de façon évidente la valeur de la vaccination anticholérique. »

La même année, avec le même vaccin, on obtint à Kanagawa, des résultats identiques : il n'y eut aucun cas parmi les vaccinés qui vivaient sur des bateaux, dans des eaux souillées, et cela bien que plusieurs de ces marinières vécussent en promiscuité avec des personnes non vaccinées. La majorité des cas de choléra, observés lors de cette épidémie locale, le fut chez ceux qui n'avaient pas été

soumis à la vaccination anticholérique. De plus, alors que la mortalité était de 74,11 p. 100 chez les non-vaccinés, elle ne fut que de 35,71 p. 100 chez les vaccinés. Ce dernier nombre fait état seulement des cas de choléra survenus cinq jours ou plus après la vaccination.

Enfin, lors de l'épidémie de choléra à Osaka en 1920, 816.343 personnes furent vaccinées à l'aide du vaccin sensibilisé, du 14 juin au 30 octobre. Ce nombre représentait 66 p. 100 de la population totale. On avait d'ailleurs vacciné par deux fois, 559.026 sujets, soit 45 p. 100 du nombre de vaccinés.

Voici les résultats favorables à l'emploi du vaccin sensibilisé des observations faites à la suite de cette campagne de vaccination anticholérique.

	Non Vaccinés	Vaccinés 1 fois	Vaccinés 2 fois
Nombre de sujets	436.208	231.541	380.307
Nombre de malades	340	28	11
Malades sur 100.000	77,73	12,09	2,89
Décès	144	11	2
Décès pour 100.000 habitants	33,25	4,73	0,52
Décès pour 100 malades	42,38	39,26	18,18

En dehors de ces observations épidémiologiques, le vaccin anticholérique sensibilisé a été fort étudié au Japon, tant au laboratoire que dans les hôpitaux, et cela au triple point de vue de l'immunité développée, de la toxicité possible du vaccin et des réactions que l'on peut observer à la suite de son emploi.

Nous étudierons en premier lieu la valeur prophylactique du vaccin anticholérique sensibilisé, valeur d'abord mesurée par les anticorps existant après l'inoculation dans le sang des sujets.

Takano [91] ayant, en 1916, émis l'hypothèse qu'un vaccin sensibilisé pouvait donner de meilleurs résultats que le vaccin de Kolle jusqu'alors seul employé au Japon, Inomata [48], en 1916, fit des expériences comparatives sur les anticorps développés dans le sang, après inoculation d'un vaccin phéniqué à 5 p. 100, d'un vaccin chauffé une heure à 60 degrés

et d'un vaccin sensibilisé pendant vingt-quatre heures à 37 degrés et lavé ensuite. Il faut observer d'ailleurs que ce lavage dut forcément entraîner une très notable diminution du pouvoir antigénique du vaccin sensibilisé utilisé dans ces expériences.

Inomata, des résultats qu'il obtint, se crut autorisé à conclure que le vaccin phéniqué était celui qui donnait lieu à la plus forte production d'anticorps, le vaccin chauffé en donnant moins et le vaccin sensibilisé moins encore.

Yabe [100], toujours en 1916, comparant l'action chez les animaux de laboratoires du vaccin sensibilisé et du vaccin chauffé, trouve dans le sang de ces animaux, au troisième, cinquième et sixième jour de l'inoculation, la même quantité de bactériolysines.

En 1917, Igarashi et Tanaka [47] injectent à 51 employés vivant dans les mêmes conditions à l'Hôpital d'isolement Komagone soit du vaccin sensibilisé, soit du vaccin chauffé.

Les vaccins employés étaient fournis, pour le vaccin chauffé, par l'Institut gouvernemental pour l'étude des maladies infectieuses, et, pour le vaccin sensibilisé, par l'Institut Kitasato. Les sujets en expérience étaient divisés en trois groupes :

Le premier groupe comprenait 27 personnes qui reçurent du vaccin chauffé, contenant 2 milligrammes de corps vibrioniens par centimètre cube, aux doses de 1 cc., puis de 2 cc., à l'intervalle de sept jours; le second groupe, 8 personnes, recevant à trois ou quatre jours d'intervalle 0 cc. 5, 1 cc. 5 puis 2 cc. de vaccin chauffé à la teneur de 4 mg. 5 de corps vibrioniens par centimètre cube; le dernier groupe enfin était constitué par 16 sujets soumis à l'inoculation de deux doses de 1 cc., puis de 2 cc. de vaccin sensibilisé, à trois ou quatre jours d'intervalle. Le vaccin sensibilisé utilisé titrait 2 milligrammes de corps vibrioniens par centimètre cube.

Igarashi et Tanaka tirèrent des résultats de leurs expériences les conclusions suivantes :

1° Deux semaines après l'injection du vaccin chauffé la

quantité des anticorps contenus dans le sang est à peu près la même que celle que l'on trouve chez des malades convalescents de choléra;

2° Le vaccin sensibilisé ne produit pas d'anticorps plus vite que le vaccin chauffé, et ceux-ci ne sont pas plus abondants;

3° Dans la majorité des cas, le taux le plus fort d'anticorps se situe entre le quatorzième et le vingt et unième jour après la vaccination.

Takaki [90] lui aussi compare la même année, au même point de vue, les vaccins sensibilisés et chauffés. Le vaccin chauffé qu'il utilise est celui de l'Institut gouvernemental pour l'étude des maladies infectieuses, et le vaccin sensibilisé, celui de l'Institut Kitasato. L'animal d'expérience est le cobaye. Cet auteur, lui, trouve que le vaccin chauffé donne une plus grande quantité d'anticorps décelables dans la circulation que ne le fait le vaccin chauffé, et Takeuchi, répétant ces expériences, aboutit aux mêmes résultats.

Mais, ainsi que l'ont d'ailleurs signalé dès 1916 Yabe et Shiga, la mesure des anticorps du sang après l'inoculation d'un vaccin ne mesure qu'une partie du pouvoir de protection de celui-ci et de l'immunité qu'il confère. Il est nécessaire, tant pour apprécier la totalité de la valeur prophylactique d'un vaccin que pour permettre une exacte comparaison et un choix judicieux entre les divers vaccins, d'instituer des expériences mesurant la protection qu'ils apportent contre l'administration de vibrions vivants. En effet, les taux des anticorps du sang ne mesurent que l'importance de l'immunité humorale, alors que les épreuves de résistance expérimentale à l'infection tiennent compte de l'immunité cellulaire, dont le rôle semble primordial dans la défense contre le vibron cholérique.

Takeuchi [93] (1917) trouve cette résistance identique chez le lapin après emploi du vaccin sensibilisé comme après celui du vaccin chauffé. Ce dernier donne seulement le sixième jour une résistance très légèrement plus forte. Takaki confirme ces résultats la même année.

Cependant Shiga et Yabe [88] peuvent préciser que l'immunité donnée par le vaccin sensibilisé est beaucoup plus prompte à se manifester. Dès la sixième heure, avec ce dernier vaccin, le cobaye commence à résister à l'inoculation du vibrion cholérique vivant, alors qu'à ce moment si précoce, après l'emploi du vaccin chauffé, rien de tel ne se produit encore.

Nous pouvons, croyons-nous, résumer les résultats de ces études expérimentales en disant que le vaccin sensibilisé donne une protection contre l'infection cholérique équivalente à celle que peut donner l'emploi des vaccins chauffés et phéniqués. Le vaccin sensibilisé, d'autre part, produit un fort degré d'immunité cellulaire, et son action prophylactique se manifeste plus précocement que celle des autres vaccins.

Nous terminerons cette étude critique du vaccin sensibilisé en comparant avec celles des vaccins couramment employés, sa toxicité propre et les réactions tant locales que générales que son utilisation peut entraîner.

Yabe et Tsugani ayant pu constater la forte diminution de poids entraînée chez l'animal d'expérience par l'inoculation du vaccin chauffé, Takeuchi a voulu mesurer chez le cobaye la toxicité respective du vaccin sensibilisé et du vaccin chauffé. Les résultats qu'il obtint, exposés dans le tableau suivant, expriment très nettement la moindre toxicité du vaccin sensibilisé, ce qui constitue déjà un argument sérieux en faveur de l'emploi de ce dernier vaccin :

Dose mortelle minima	Vaccin sensibilisé	Vaccin chauffé
a) Introduction par voie intrapéritonéale.	125-150 mg.	15-20 mg.
b) Introduction par voie sous-cutanée ..	200-250 mg.	75-100 mg.

Enfin, au point de vue des réactions que peut entraîner leur emploi, Inomata [48], en 1916, à la suite de ses observations sur l'homme, classait ainsi les divers vaccins :

Le vaccin phéniqué donne plus de réactions que le vaccin chauffé, et c'est le vaccin sensibilisé qui en donne le moins.

Yabe d'ailleurs, lors de cette épidémie de 1916, durant laquelle plus de 300.000 personnes reçurent au Japon du vaccin sensibilisé, n'observa chez celles-ci aucune réaction d'un caractère inquiétant. Chez tous les sujets la réaction produite était peu intense et peu prolongée, et chez 80 à 95 p. 100 d'entre eux on n'observa qu'une douleur locale très légère ou même absolument aucun trouble. Presque tous, soit 98 p. 100, continuèrent leur travail sans interruption.

Cependant, en 1918, Sukegawa [89], observant les résultats d'une campagne de vaccination anticholérique par le vaccin sensibilisé, chez les ouvriers des filatures japonaises, rend compte de ses constatations dans le tableau suivant :

Sujets présentant une réaction locale plus ou moins violente	30	p. 100 des vaccinés.
Sujets présentant des symptômes généraux	4,6	p. 100 des vaccinés.
Sujets forcés de quitter le travail	0,17	p. 100 des vaccinés.

Car avec tout vaccin, dit Sukegawa, la violence de sa réaction observée est déterminée par l'état de santé et les conditions de vie de l'individu.

Ainsi, il a pu observer chez des ouvrières de filature, souvent surmenées, quelques réactions très fortes, et même quelques cas, cependant rares, d'une haute gravité.

Tsugane signale lui aussi que même avec le vaccin sensibilisé on peut produire, en rapport avec l'état de santé du sujet, une réaction considérable. Ainsi, ayant vacciné en 1916, avec du vaccin sensibilisé, 412 étudiants de l'Ecole commerciale d'Okura, il avait observé chez tous ceux-ci une légère réaction locale caractérisée par une certaine douleur, un gonflement et une certaine rougeur au lieu d'injection. De plus, 45 p. 100 des vaccinés présentèrent une réaction générale avec fièvre légère, céphalée et malaise et 7 p. 100 de ces sujets eurent une température supérieure à 39° C., accompagnée de douleur abdominale et de diarrhée, avec obligation de garder le lit. Un d'entre eux, enfin, présenta même une défaillance cardiaque alarmante.

On ne peut non plus passer sous silence le résultat des observations d'Ishiwara [49], bien qu'elles furent faites en 1917 en pleine épidémie, alors qu'on ne disposait que de vaccins hâtivement préparés.

Ishiwara compara, en effet, les réactions produites chez deux groupes de personnes vivant dans des conditions identiques, mais vaccinées les unes avec du vaccin sensibilisé, les autres avec du vaccin chauffé. Il observa :

1° une réaction générale nulle :

chez 47 p. 100 des sujets vaccinés à l'aide du vaccin sensibilisé;

chez 61 p. 100 des sujets vaccinés à l'aide du vaccin chauffé;

2° une réaction générale marquée :

chez 17 p. 100 des sujets vaccinés avec du vaccin sensibilisé;

chez 12 p. 100 des sujets vaccinés avec du vaccin chauffé;

3° des réactions locales plus marquées avec le vaccin sensibilisé qu'avec le vaccin chauffé.

Ces affirmations contradictoires furent la source de polémiques passionnées entre les chercheurs dépendant de l'Institut gouvernemental, tenants du vaccin chauffé, et ceux de l'Institut Kitasato, tenants du vaccin sensibilisé.

L'événement semble avoir par la suite donné raison à ces derniers. Kodama (1920), en effet, termine son rapport sur les vaccinations anticholériques dans l'île de Formose, en recommandant, comme conséquences de ses observations, d'employer le vaccin anticholérique, « parce que ce dernier donne moins de réactions que le vaccin chauffé ».

Enfin Nomura, Sotoma et Harada [68] ont la même année injecté, à l'hôpital d'Osaka, du vaccin sensibilisé et du vaccin chauffé à 1.400 personnes divisées en deux groupes et placées dans des conditions identiques. Les réactions observées au cours de cette expérience sont décrites dans le tableau ci-après :

	Vaccin sensibilisé % (a)	Vaccin phéniqué % (b)
Réactions locales :		
Nulle	13,62	7,63
Faible	52,17	23,31
Modérée	24,48	48,31
Intense	9,73	20,76
Réactions générales :		
Nulle	75,51	54,27
Faible	21,63	44,92
Modérée	2,40	3,39
Intense	0,46	0,42

a) Nombre total de personnes vaccinées par le vaccin sensibilisé : 874.

b) Nombre total de personnes vaccinées par le vaccin phéniqué : 236

Ces constatations nouvelles semblent donc donner raison à Takano et Yabe [92], qui affirmaient que les causes de supériorité du vaccin sensibilisé étaient les suivantes, étant donné que le vaccin chauffé ou phéniqué de même que le vaccin sensibilisé apportent contre l'infection le même degré global de protection :

« Les réactions locales et générales du vaccin sensibilisé sont plus douces; par conséquent, on peut augmenter la dose et, puisque l'absorption est rapide, l'intervalle entre deux injections peut être diminué, ce qui permet d'obtenir rapidement un degré élevé d'immunité. »

Ajoutons qu'en 1922, Koyama et Yanagisawa [56] ont signalé que si l'on garde le vaccin sensibilisé dans un endroit approprié, c'est-à-dire à l'ombre et au frais, il conserve son pouvoir antigène pendant treize mois sans la moindre altération, et qu'un vaccin qui date de deux ans est encore capable de conférer la résistance nécessaire contre l'infection. Par conséquent, les possibilités de stockage du vaccin sensibilisé sont suffisantes pour en permettre une utilisation aisée et en grand, au moment même des besoins.

En définitive, nous pouvons donner comme conclusion à cette étude critique du vaccin sensibilisé l'opinion que les

Docteurs Rokuro Takano, chef de la section de médecine préventive du Bureau sanitaire central du ministère de l'Intérieur japonais; Itsuya Ohtsubo, de l'Institut Kitasato pour l'étude des maladies infectieuses, et Zenjuro Inouye, assistant de l'Institut gouvernemental pour l'étude des maladies infectieuses, expriment dans leur étude si documentée et riche d'une importante bibliographie, publiée en 1926, sous les auspices de la Société des Nations, sur le « choléra au Japon » [75].

« Le vaccin sensibilisé, employé depuis 1916, a facilement trouvé la faveur du grand public et malgré les vives discussions au sujet de son efficacité, même les adversaires de son emploi ont dû reconnaître que, grâce à lui, l'emploi de la vaccination prophylactique contre le choléra s'était largement répandue. »

Et Urbain [96] affirme qu'actuellement le vaccin sensibilisé est le seul utilisé désormais au Japon.

CHAPITRE V

ETUDE CRITIQUE DU BILIVACCIN A ABSORPTION PAR LA BOUCHE DE BESREDKA

Besredka [7], [8], [40], [44], introduisant une notion nouvelle de l'immunité, réalise sur cette base théorique la bilivaccination qui porte son nom et renouvelle la prophylaxie des maladies intestinales par l'usage d'un vaccin à absorption par la bouche. Ce procédé, appliqué à la prévention du choléra, a donné les heureux résultats que l'on verra dans ce chapitre.

Elève de Metchnikof [63] Besredka répudie comme son maître les théories humorales de Pfeiffer sur le rôle des anticorps et voit dans l'action des cellules de l'organisme le facteur primordial de l'immunité. Mais, étendant les notions acquises depuis les découvertes de Metchnikof, derrière l'action des leucocytes, il met en lumière le rôle protecteur des « cellules réceptives » appartenant en propre aux divers organes ou appareils.

Un virus donné, spécialement pathogène pour tel organe ou appareil, attaque seulement les « cellules » réceptives de cet organe ou appareil, quelle que soit d'ailleurs sa voie d'introduction dans l'organisme. Cette notion constitue ce que Besredka a appelé « la virulence élective des germes ». Et, ajoute Besredka, la virulence d'un tel germe cesse « si les cellules en face desquelles le microbe est placé ne sont pas réceptives ou cessent de l'être ».

Or, le virus atténué ou tué conserve son affinité pour le même groupe de cellules qu'il atteint d'ailleurs sous forme de

produits vaccinaux quelconques. Ces cellules, après « saturation » de leur pouvoir d'absorption vis-à-vis de ces corps, deviennent indifférentes à la présence nouvelle d'un tel germe, mais cette fois à son état de virulence normale. « Le vaccin, comme le dit Besredka, sature l'affinité que les cellules réceptives éprouvent pour les virus; les vaccins dessensibilisent ces cellules et les rendent aussi inaptes à entrer en réaction avec les virus. »

Le microbe pathogène, ne pouvant exercer sa nocivité, disparaîtra de l'organisme, détruit par le pouvoir de phagocytose des globules blancs. L'individu tout entier aura été protégé par la résistance de l'organe, visé en lui par le virus pathogène. C'est une immunité à siège localisé, ce que Besredka appelle « l'immunité locale ».

« La cellule réceptive » agit pour son propre compte, et les anticorps du sang pourtant indispensables, suivant l'opinion classique, à la formation de l'immunité (cf. Bordet [14]) ne pourraient intervenir que quand l'infection déborde sur l'organisme tout entier. Leur présence dans le cas de la vaccination sous-cutanée est avant tout le signe de l'introduction dans l'organisme « par effraction » de protéines étrangères. Le procédé de la mesure des anticorps dans le sang d'un sujet après vaccination perd donc, aux yeux de Besredka, l'importance qu'on a voulu lui attribuer dans l'appréciation du degré d'immunité conféré par celle-ci.

Il devient logique dans le choléra, comme dans toute infection à point de départ intestinal, de porter le produit vaccinant au contact des cellules de l'intestin même, et cela par la voie la plus directe, c'est-à-dire en faisant absorber le vaccin par la bouche. Comme l'avait déjà dit Besredka à propos de la vaccination anticharbonneuse : « Les cellules réceptives étant spécifiques, la voie par laquelle on se propose de réaliser la vaccination doit être également spécifique, c'est-à-dire adaptée. »

Mais les expériences d'infection expérimentale par la bouche avaient démontré à quel point le mucus qui recouvre

les cellules intestinales pouvait protéger ces dernières contre l'action du vibron cholérique. On devait penser qu'il devait en être de même quand il s'agirait d'assurer le contact entre le vaccin absorbé par la bouche et l'épithélium de l'intestin.

Afin d'obtenir le décapage de l'intestin, Besredka eut l'idée d'utiliser la bile dont c'est là précisément un des rôles physiologiques. La sécrétion biliaire est déclenchée au moment même de l'absorption du vaccin, par l'administration préalable d'un comprimé d'extrait de bile. La bilivaccination de Besredka était, dès ce moment, constituée.

Il restait à vérifier ces idées théoriques par l'étude expérimentale des faits.

Masaki [62] vérifie l'affinité élective du vibron cholérique pour l'intestin, en démontrant que chez le lapin, par quelque voie que l'on introduise le vibron cholérique, soit voie sous-cutanée, soit voie intraveineuse ou intrapéritonéale, les vibrions se dirigent rapidement vers le tube digestif. Cinq ou six heures après l'injection, on démontre par le résultat desensemencements la présence de vibrions cholériques dans le jéjunum, l'iléon et le cæcum, alors qu'on n'en retrouve aucun, ni dans le sang, ni dans la bile, ni dans les urines. « L'itinéraire que les vibrions parcourent dans l'organisme converge toujours vers la même destination; l'attraction élective que la paroi exerce sur les vibrions cholériques entrave la direction. »

Les expériences de E. Glotof [33] ont confirmé chez le lapin, comme celles d'Horowitz, Wlassova et Pirojnikova [44] chez le cobaye, que l'intestin pouvait s'infecter aussi par voie buccale, mais seulement après sensibilisation par la bile. Et cette action sensibilisatrice de la bile était telle, qu'après absorption deux jours de suite de 40 cc. de bile, des lapins ayant reçu par voie intraveineuse un dixième seulement de la dose minima mortelle de vibrions cholériques n'en succombaient pas moins de vingt-quatre à quarante-huit heures plus tard, porteurs des lésions caractéristiques du choléra (Golovanof [33]).

« Il reste donc à conclure que, dans l'infection cholérique, l'intestin est bien l'organe réceptif tout comme il l'est dans la dysenterie et dans l'infection typho-paratyphique. »

Voyons maintenant de quelle façon il a été vérifié expérimentalement que l'intestin, organe réceptif à l'injection cholérique, une fois localement immunisé, peut protéger contre l'infection l'organisme tout entier.

Masaki [62], en 1922, avait déjà pu montrer que le lapin sensibilisé par la bile et ayant présenté des troubles à la suite de l'ingestion de vibrions cholériques vivants était immunisé contre l'inoculation dans les veines d'une dose sûrement mortelle de ces vibrions.

L'année suivante, en 1923, Glotof [33] obtient expérimentalement l'immunisation contre le choléra par voie buccale. Des lapins ayant reçu trois jours de suite par la bouche des vibrions cholériques tués après sensibilisation par la bouche se trouvent vaccinés contre l'injection d'une dose sûrement mortelle de vibrions cholériques dans la veine marginale de l'oreille. Nous reproduisons ici les conclusions que Glotof donne à ses expériences, conclusions qui vérifient complètement toutes les assertions de Besredka :

1° Les lapins sensibilisés par ingestion de bile sont susceptibles de contracter l'infection cholérique par la voie buccale.

2° Les vibrions cholériques, qu'ils soient introduits par la voie buccale ou par la voie sanguinè, viennent se localiser principalement au niveau du canal intestinal.

3° Les lapins auxquels ont fait ingérer des vibrions tués succombent à l'inoculation consécutive de vibrions virulents dans le sang.

4° Les lapins auxquels on fait ingérer des vibrions tués, après une sensibilisation préalable par la bile, acquièrent l'immunité anticholérique.

5° Cette immunité s'observe déjà vers le cinquième jour et peut être constatée encore vers le quarante-cinquième jour. Elle semble s'établir sans aide d'anticorps et être de nature locale ou tissulaire.

En ce qui concerne d'ailleurs l'absence d'anticorps préventifs dans le sang des sujets immunisés grâce à la vaccination *ab ore*, les conclusions de Glotof sont corroborées par le résultat des expériences de Masaki, de Gamaleïa [32] et celles plus récemment effectuées chez l'homme de Gloukhof, Sokolowa et Goremykina [34].

Pour nous résumer, nous dirons avec Besredka que la vaccination par la bouche se caractérise ainsi :

- 1° elle s'accomplit au niveau de la paroi intestinale;
- 2° elle ne s'accompagne pas de réaction générale;
- 3° il n'y a pas production d'anticorps;
- 4° cette immunité s'établit en un temps très court.

Ces caractères s'opposent nettement à ceux de la vaccination sous-cutanée qui sont les suivants :

- 1° réaction leucocytaire notable;
- 2° production d'anticorps;
- 3° présence d'une réaction générale;
- 4° nécessite un délai d'au moins cinq à six jours.

Les idées de Besredka ont d'ailleurs rencontré de nombreux contradicteurs, et il n'est pas une de ses affirmations à laquelle on n'ait opposé les résultats contraires de quelque expérience de laboratoire. Malheureusement, les résultats expérimentaux des adversaires de Besredka sont souvent fort contradictoires non seulement avec ceux de Besredka, mais entre eux.

Disons tout d'abord que Dietrich [21] a nié par principe toute valeur à la vaccination anticholérique par la bouche. D'après lui, le vibrion cholérique étant pour l'homme un *ganz parasiten*, c'est-à-dire ayant pour l'homme son pouvoir pathogène maximum, il est de ce fait *a priori*, et théoriquement d'ailleurs, impossible de trouver un vaccin par la bouche capable de prémunir contre les effets de cette virulence exaltée.

Klūchin et Vogodtschikof [54] concluent d'autre part, des résultats de leurs expériences personnelles, qu'aussi bien pour le choléra que d'ailleurs pour la fièvre typhoïde la bilivaccination de Besredka n'a pas de valeur pratique.

Enfin, nombreux sont ceux qui, comme Otten et Kirschner [69], malgré les affirmations très nettes à ce sujet de Besredka, ont voulu mesurer la valeur de l'immunité produite par la bilivaccination, en déterminant le taux des anticorps qu'elle pourrait produire dans le sang.

Or, du fait même des résultats contradictoires obtenus par les différents auteurs qui se sont attachés à cette recherche, il semble bien que cette présence inconstante d'anticorps, quand elle existe d'ailleurs, est un fait purement fortuit que l'on peut attribuer à une pénétration dans le milieu intérieur des protéines étrangères apportées par le vaccin, pénétration s'opérant grâce à une perméabilité particulièrement élevée de l'intestin des sujets en expérience. Cette pénétration est surtout marquée quand l'absorption de la bile a produit sur l'intestin une forte action desquamante. Les expériences de Peverelli [70] sont à ce point de vue démonstratives, et on trouvera dans les travaux d'Engelhardt et Ray [24] une bonne mise au point de la question.

Engelhardt et Ray affirment aussi, après expériences de contrôle, la parfaite innocuité de la bile en ingestion, ce qui est tout à fait conforme aux affirmations maintes fois répétées de Besredka. Otten et Kirschner, qui en d'autres occasions font preuve d'un esprit critique très développé vis-à-vis de la bilivaccination, confirment aussi que la bile est absolument inoffensive.

Mais, quels que soient les résultats des expériences de laboratoire, l'extrême variabilité de comportement des divers organismes nous oblige avant tout à considérer les résultats de l'observation des effets de la bilivaccination chez l'homme. Aussi, pour pouvoir juger la valeur réelle de l'immunisation que peut donner l'emploi de ce vaccin, allons-nous passer en revue les applications déjà assez nomi-

breuses et étendues qu'on en a faites au cours des épidémies récentes de choléra.

I. — Observations faites en Russie (1921-1922).

Zabolotny [403] constate que, dès cette époque, on a commencé à utiliser en Russie la vaccination anticholérique par la bouche, pratique qui prit une assez grande extension toutes les fois que l'on avait à traiter de larges masses d'individus. Zabolotny rapporte aussi les expériences sur eux-mêmes, que pratiquèrent Zlatogorof et Savchenko. Après immunisation par la bouche, l'inoculation de cultures vivantes et virulentes de vibrions cholériques ne produisirent chez eux aucun trouble. Ils se trouvèrent seulement porteurs de germes durant un certain temps.

Korobkova et Zénine [53], rapportant les résultats d'expériences d'immunisation par la bouche chez 348 élèves d'une école militaire, insistent sur le fait qu'à la suite de l'absorption de vaccin anticholérique par la bouche, les sujets ne présentèrent aucun trouble. Korobkova et Zénine, cependant, ne disent point les résultats qu'ils purent observer au point de vue de l'immunité produite.

II. — Observations faites dans la province de Gia-Dinh (Cochinchine) en 1924.

Sarramon [85] surveille lui-même la vaccination *ab ore*, par le bilivaccin de Besredka, de 200 sujets adultes. Aucun de ces sujets, l'année suivante, malgré l'épidémie qui régnait à ce moment, ne contracta le choléra.

III. — Observations faites sur le territoire de Pondichéry (Indes françaises) en 1925-1926.

En fin novembre 1925, une épidémie de choléra éclate aux Indes françaises, sur le territoire de Pondichéry, et dure jusqu'au 5 janvier 1926. Sur les 119.000 habitants que

compte la colonie, on observe 1.039 cas avec 831 décès.

A cette occasion furent distribuées 5.200 doses complètes de bilivaccin, dont 1.200 dans la ville de Pondichéry même. Sur les 5.200 personnes ainsi vaccinées, 2 seulement ont contracté le choléra, et encore semble-t-il à S. Abbattucci [1], qui rapporte ces faits, que ces 2 personnes ont été vaccinées en pleine période d'incubation. Cet auteur signale d'autre part un fait remarquable :

Le corps des agents de police, qui, du fait même de ses fonctions, était fortement exposé à la contagion, fut soumis en totalité à la bilivaccination, sauf un seul d'entre eux, qui, parti en permission, put échapper à l'application de cette mesure. Cet agent non vacciné fut aussi le seul atteint.

On peut conclure de ces observations qu'à Pondichéry la bilivaccination de Besredka n'a pas compté un seul échec.

IV. — Observations faites dans la présidence de Madras en 1925-1926-1927.

(EXPÉRIENCE DE RUSSELL.)

Cette expérience, destinée à comparer d'une manière définitive l'immunité obtenue grâce à l'emploi de la bilivaccination de Besredka et celle due à la vaccination anticholérique par voie sous-cutanée, fut mise au point et dirigée personnellement par le lieutenant-colonel A. J. H. Russell, directeur de la Santé publique de la présidence de Madras (Indes anglaises) [78], [79].

Rien n'a été négligé pour que les statistiques soient rendues aussi homogènes que possible, écartant autant qu'on pouvait le faire toutes les causes qui auraient pu rendre la comparaison impossible entre les différents éléments mis en jeu. On peut considérer, à notre avis, cette campagne comme un véritable modèle de conscience et de rigueur scientifique et nous estimons que ses résultats sont au-dessus de toute discussion.

On choisit comme lieu de l'expérience la présidence de Madras, considérée définitivement comme un centre endémique de choléra, et elle se poursuivit de décembre 1925 à mars 1927, comprenant ainsi les deux épidémies d'hivers 1925-1926 et 1926-1927, propres à la région du delta, et l'épidémie d'été de 1926 dans la région située en dehors du delta (districts de Tangore et de South-Arcot).

Le personnel médical employé, bien au courant des directives à suivre, instruit par l'envoi fréquent d'instructions imprimées très précises, était d'ailleurs, grâce à de nombreuses inspections, sous la surveillance directe et étroite de l'auteur.

Voici maintenant quel fut le dispositif général de l'expérience :

Les 360 villages choisis (certains d'accès trop malaisé ont été négligés) étaient tous depuis peu de temps soumis à l'épidémie. On les divisa en trois groupes :

Un premier groupe (A) fut entièrement vacciné par le bilivaccin.

Un second groupe (B) le fut de la même façon par le vaccin par voie sous-cutanée.

Le dernier groupe (C) réunit les villages où la population fut, pour le premier tiers, vaccinée par la bouche; le second tiers, par voie sous-cutanée; le dernier tiers, non vacciné, étant réservé comme témoin. Autant que possible on s'est efforcé que ces trois sortes de sujets se trouvent représentées en nombre à peu près égal dans chaque maison.

Etant donné l'extrême extension en surface des agglomérations rurales dans la présidence de Madras, les résultats furent enregistrés en prenant comme unité statistique l'ensemble des personnes vivant dans la même maison. D'autre part, les sujets vivant dans une maison où s'étaient déclarés un ou plusieurs cas de choléra étaient comptés à part en tant que « contacts », c'est-à-dire soumis à des chances particulièrement fortes de contagion. Enfin on s'ef-

força de vacciner dans chaque maison une égale proportion de sujets de différents âges de l'un et l'autre sexe. Ceux qui se refusaient à la vaccination étaient comptés parmi les témoins.

Nous allons extraire maintenant des nombreux tableaux publiés par Russell les résultats permettant de comparer les degrés de protection donnés par la bilivaccination et la vaccination sous-cutanée, l'une et l'autre étant pratiquées d'une façon complète. Nous donnerons d'abord les résultats globaux pour les trois classes de villages A, B, C. Puis on trouvera en un tableau l'ensemble des résultats observés spécialement chez les « contacts ».

A. — *Résultats observés dans les 52 villages où fut appliquée la bilivaccination.*

	Vaccinés	Témoins
Nombre de sujets en observation	4.982	11.004
Nombre de cas de choléra	48	222
Nombre de décès	4	93
Morbidité (% des sujets en observation)	0,36	2,02
Mortalité (% des sujets atteints)	22,2	41,9

B. — *Résultats observés dans les 236 villages où fut appliquée la vaccination par voie sous-cutanée.*

	Vaccinés	Témoins
Nombre de sujets en observation	8.485	29.254
Nombre de cas de choléra	31	489
Nombre de décès	2	184
Morbidité (% des sujets en observation)	0,37	1,67
Mortalité (% des sujets atteints)	6,5	37,6

C. — *Résultats obtenus dans les 76 villages où furent appliquées côte à côte la bilivaccination et la vaccination par voie sous-cutanée.*

	Vaccinés par la bouche	Vaccinés par voie sous- cutanée	Témoins
Nombre de sujets en observation	3.085	1.448	7.664
Nombre de cas de choléra	15	6	160
Nombre de décès	4	1	71
Morbidité (% des sujets en observation)	0,49	0,41	2,1
Mortalité (% des sujets atteints)	26,7	16,7	44,4

D. — *Résultats particuliers propres aux sujets classés
comme « contacts ».*

	Villages de la classe A		Villages de la classe B		Villages de la classe C		
	Vaccinés (<i>ab ore</i>)	Témoins	Vaccinés voie s.-cut.	Témoins	Vaccinés (<i>ab ore</i>)	Vaccinés voie s.-cut.	Témoins
Nombre de sujets en observation.	1.011	2.172	1.250	3.460	570	264	1.330
Nombre de cas ...	18	222	31	489	15	6	160
Morbidité (% des sujets atteints).	1,8	10,2	2,5	14,1	2,6	2,3	12,0

De l'examen de ces tableaux il ressort que les sujets vaccinés, soit *ab ore*, soit par voie sous-cutanée, présentent environ cinq fois moins de cas de choléra que les témoins non vaccinés. Ce fait se vérifie d'ailleurs aussi bien pour l'ensemble des sujets soumis à l'expérience que pour ceux qui se sont trouvés particulièrement exposés à la contagion.

L'immunité fournie par l'emploi du bilivaccin de Besredka est donc tout à fait semblable à celle obtenue après immunisation par voie sous-cutanée. Les constatations de Russell ne peuvent laisser aucun doute à ce sujet. (Voir en particulier les paragraphes 13 et 15 du rapport de la Société des Nations [78].)

V. — **Observations faites au Bengale en 1926.**

Une épidémie de choléra éclate en mars 1926 au Bengale dans 24 villages des districts de Perganas, Howrah et Khulna. On concentre la vaccination sur les personnes vivant dans les maisons contaminées ou leurs alentours immédiats. On emploie uniquement dans 8 de ces villages un bilivaccin (bilivaccin de la biothérapie, Paris), la population des autres villages est soumise à la vaccination par voie sous-cutanée.

Le Docteur B. B. Brahmachari [13], qui dirigea cette expé-

rience, condense ses observations dans le tableau suivant, que nous reproduisons :

Comparaison des effets de la vaccination buccale par le bilivaccin avec ceux obtenus par injection du vaccin ordinaire comme prévention contre le choléra pendant l'épidémie du mois de mars 1926.

Méthode	Villages traités	Population approximative	Avant vaccination		Après vaccination		Nombre de vaccinés	Parmi ceux qui ont été vaccinés	
			Cas	Décès	Cas	Décès		Cas	Décès
Buccale ...	8	6.000	115	60	2	0	338	0	0
Injectons.	18	16.000	71	3	3	2	761	1	11

L'épidémie, comme on le voit, fut complètement jugulée par l'un et l'autre mode de vaccination, et le Docteur Brahmachari peut même conclure à la supériorité de la vaccination par la bouche.

Enfin la même année, au Bengale, la bilivaccination put faire une nouvelle fois la preuve de son efficacité.

Lors de l'épidémie qui régna dans la ville de Rajbari du 1^{er} avril 1926 au 24 du même mois, toutes les personnes au nombre de 531 qui avaient reçu du bilivaccin ne présentèrent pas un seul cas de choléra, et il en fut de même pour 161 autres personnes qui, immunisées de la même façon, vivaient dans les villages environnants. Nous empruntons de même le tableau que l'on trouvera ci-après au Docteur Brahmachari, celui-ci résume d'ailleurs son observation par les conclusions suivantes :

« 693 personnes sur une population totale de 8.680 habitants ont été vaccinées par la bouche et bien que la maladie ait continué à frapper 4,7 p. 1.000 de la population et à en tuer 1,9 p. 1.000 en moins d'une nuit, on n'observa pas un seul cas parmi les 693 vaccinés qui avaient encore été choisis parmi les plus exposés. Le résultat fut encore plus frappant dans la ville de Rajbari, où l'intensité de la maladie mesurée

1. Dans les vingt-quatre heures après l'injection.

par le nombre de cas et de décès chez les non-vaccinés doubla dans la période qui suivit la vaccination. »

Villes ou villages	Population	Durée du choléra	Avant la date de la vaccination		Après la date de la vaccination		Nombre de personnes bilivaccinées	Parmi ceux qui ont été bilivaccinés	
			Cas	Décès	Cas	Décès		Cas	Décès
Rajbari.....	7.200	du 1 ^{er} -4-26 au 24-4-26	18	8	35	15	534	0	0
Kamarpur....	300	du 26-3-26 au 8-4-26	6	4	0	0	59	0	0
aherpur....	260	du 27-3-26 au 10-4-26	2	1	0	0	47	0	0
Ildaypur	340	du 20-4-26 au 29-4-26	5	2	1	1	32	0	0
Ra m k a n t a - pur (West).	580	du 22-4-26 au 5-5-26	10	8	1	1	54	0	0
Total.....	8.680		41	23	41	17	693	0	0

VI. — Observation faite dans l'Etablissement de Karikal (Indes françaises).

(Juin-juillet-août 1927.)

De juin à août 1927 règne en effet, dans l'Etablissement français de Karikal, une épidémie de choléra, qui, pendant ces trois mois, sur les 57.000 habitants que compte cet établissement, atteint 170 personnes et cause 111 décès.

Cependant, la colonie comptait à cette époque 400 personnes ayant été soumises à la bilivaccination de Besredka. Il se trouva qu'aucune d'entre elles ne fut frappée par le mal au cours de l'épidémie (Quéméner [73]).

VII. — Observations faites par Sarramon en Cochinchine de mars 1928 à juillet 1930.

Sarramon [85] rapporte que, à cette époque, dans la province de Bac-Lieu (Cochinchine) plus de 7.000 personnes, dont 1.200 enfants entre 3 et 7 ans ont absorbé du vaccin anticholérique *ab ore*. Or, pendant cette même période, on n'a signalé parmi eux que deux cas de choléra.

Le premier cas était survenu chez une femme de 63 ans, cardiaque avérée, qui a d'ailleurs guéri. Le second, suivi de décès, est celui d'un enfant de 9 ans atteint le jour même où il recevait la troisième dose que comporte l'administration régulière du bilivaccin, selon la méthode de Besredka.

Ayant relaté ces faits, tout à fait en faveur de la vaccination *ab ore*, le même auteur donne les résultats comparés obtenus par la bilivaccination et la vaccination sous-cutanée dans la population rurale de la même province de Bac-Lieu.

	Nombre de sujets	Taux d'incidence du choléra (% habit.)
Villages vaccinés par le bilivaccin	4.982	0,36
Villages vaccinés par voie sous-cutanée	8.485	0,37
Villages non vaccinés :		
a) proches des villages vaccinés <i>ab ore</i>	11.004	2,02
b) proches des villages vaccinés par voie sous- cutanée	29.254	1,67

*
**

De l'examen de ces chiffres, il semblerait même résulter que l'immunité conférée par la bilivaccination serait d'un degré légèrement supérieur à celui de l'immunité due à l'emploi de la vaccination anticholérique par voie sous-cutanée.

Les expériences et observations diverses que nous venons de rapporter montrent, nous semble-t-il, l'excellente qualité de l'immunité produite par la méthode de bilivaccination de Besredka, qui nous a apporté une arme aussi efficace dans la lutte contre les épidémies de choléra que celle constituée par la méthode classique de vaccination sous-cutanée.

Ajoutons que, sauf quelques cas de diarrhée aiguë consécutifs à l'emploi de la bile et signalés au cours de la campagne de vaccination de Madras par Cornwall et Lafrenais [20], on n'a pu citer quelques cas vraiment nets pouvant faire attribuer à la bilivaccination de Besredka une nocivité quelconque.

Pour ce qui est du délai nécessaire pour que l'immunité conférée par la bilivaccination soit complètement établie, Besredka [10] parle de quelques jours, et G. C. Maitra de quinze jours après la dernière absorption de vaccin. Sarra-
mon, d'après ses observations, ramène ce délai à six jours et affirme que cette immunité se maintient suffisante pendant un an.

Signalons enfin une application récente de la bilivaccination de Besredka à la stérilisation des porteurs sains de vibrions cholériques. Jude, Martin et Millischer [50] rapportent que, lors de l'épidémie de choléra d'Irak, les porteurs de vibrions transitant d'Irak en Egypte étaient soumis au Lazaret de Damas (territoires du Levant), de juillet à décembre 1934, à la vaccination *ab ore*. En l'espace de deux ou trois jours, ils se trouvaient ainsi débarrassés de leurs vibrions. Les conducteurs de voitures automobiles, ainsi que les équipages des avions de transports, étaient aussi soumis, à l'escale de Damas, à la bilivaccination. Ils étaient pourtant déjà vaccinés par voie sous-cutanée, mais on voulait éviter qu'ils ne devinssent porteurs sains de vibrions. Huré [45] précise que, par la méthode du calomel à dose de 0 g. 20 toutes les quarante-huit heures, il faut souvent cinq jours pour débarrasser un porteur de ses vibrions. Huré a d'ailleurs vérifié l'action stérilisante de la bilivaccination par des expériences de contrôle sur les animaux de laboratoire.

Etant donné l'ensemble important de faits tous favorables à la bilivaccination de Besredka, que nous venons d'exposer, on peut penser que cette méthode de vaccination a su trouver des partisans enthousiastes.

Le Docteur Stephane Epstein [25] affirme la supériorité de la bilivaccination de Besredka sur la méthode habituelle d'immunisation par voie sous-cutanée, et base son opinion sur la considération des points suivants :

Le vaccin, administré par voie sous-cutanée, prend une voie indirecte. « Le chemin par la bouche est plus court, plus direct, plus sûr, plus vigoureux. »

D'autre part, la vaccination parentérale impose à l'organisme un plus grand effort que le vaccin buccal. Evaluant à 30 p. 100, « sans compter les vieillards et les enfants en bas âge », les contre-indications de la vaccination par voie sous-cutanée, ce qui nous paraît d'ailleurs exagéré, Epstein affirme, à juste titre, qu'on doit faire bénéficier toute cette catégorie de sujets de la méthode nouvelle de la bilivaccination, qui, elle, permet de ne pas redouter les effets fâcheux de quelque « réaction » aussi faible qu'elle puisse être en général.

Enfin, Epstein résume ainsi les causes de supériorité de la bilivaccination de Besredka :

1° Aucun examen préalable n'est nécessaire étant donné qu'il n'y a aucune contre-indication d'état de santé;

2° L'entérovaccin est absorbé aussi facilement que n'importe quel autre comprimé; il peut être pris à n'importe quel âge...;

3° Il n'y a aucune espèce de réaction; le sujet vacciné peut vaquer à ses occupations habituelles;

4° Si l'on désire instituer des vaccinations collectives sous contrôle, on n'a pas besoin d'un personnel spécialisé. Il s'agit tout simplement de s'assurer que les comprimés ont été réellement avalés;

5° La période négative est très courte et l'acquisition de l'immunité se fait quelques jours après l'absorption du troisième comprimé;

6° Cette méthode donne la possibilité de vacciner rapidement et sous contrôle des populations entières;

7° La conservation du vaccin est pratiquement illimitée, ce qui permet au pharmacien d'en avoir tout le temps en dépôt, sans craindre une détérioration.

Sarramon, et son expérience pratique de la bilivaccination *ab ore* donne à son opinion un grand poids, est lui aussi un partisan convaincu de ce procédé de vaccination. Il avoue avoir été d'emblée séduit par le mode si aisé d'absorption du bilivaccin, aussi dès l'apparition de ce dernier

se hâta-t-il d'en faire l'application dans la province de Gia-Dinh (Cochinchine).

A cette époque (1924), d'après Sarramon, deux questions surtout se posaient à l'esprit : le vaccin était-il efficace, et aussi la conservation en était-elle possible dans les pays tropicaux ? « Le temps, dit Sarramon, a répondu par l'affirmative. »

D'autant, ajoute Sarramon, que l'injection est douloureuse et écarte les bonnes volontés. De plus, l'emploi d'un personnel entraîné est absolument nécessaire. La méthode par injection, enfin, est contre-indiquée chez les enfants, les femmes enceintes, les gens tarés, les rénaux et les cardiaques. Sa période d'immunité, enfin, ne serait que de six mois, et elle demande une semaine pour s'établir.

La vaccination *ab ore*, au contraire, est indolore, d'une innocuité absolue. Elle immunise le sixième jour de la fin de la vaccination, et cette immunité dure un an.

Pour tout dire, la vaccination par voie sous-cutanée conserve, d'après Sarramon, un seul avantage : la facilité du contrôle. Il est fort difficile, en effet, de surveiller l'absorption par une population tant soit peu nombreuse de deux comprimés (un de bile, un autre de vaccin, et cela trois jours de suite). Encore ce contrôle est-il merveilleusement facile dans les milieux surveillés, aussi Sarramon propose-t-il de vacciner *ab ore* dans les hôpitaux et les maternités immédiatement avant la sortie, et ceci dans un but non seulement de prophylaxie, mais aussi de vulgarisation de la méthode.

Sarramon rappelle enfin que l'usage du bilivaccin anticholérique est autorisé par le ministère des Colonies dans les services sanitaires et médicaux par dépêche du 25 mars 1924 et qu'il en est fait un large emploi par le Service de Santé de la Réunion, de la Martinique et des Indes françaises. Il est utilisé aussi dans les troupes du Maroc. La Société des Nations en aurait fait, de plus, des envois répétés en Russie, et aux Indes; plus de 2 millions de doses en auraient été utilisées pendant les années 1929-1930-1931.

Personnellement, nous avouons avoir été surtout frappé par le passage suivant de l'étude de Sarramon :

« Puisqu'il n'est aujourd'hui que je sache de meilleur mode de prophylaxie que la vaccination, l'idéal serait d'en étendre la pratique au maximum. La bonne volonté de la population serait la même pour la vaccination contre le choléra qu'à l'égard de celle contre la variole sous la réserve de rendre celle-là comme celle-ci indolore et sans répercussion secondaire. »

« Le moyen existe-t-il ? Oui, par les bilivaccins anticholériques. »

En fait, l'absorption de comprimés par la bouche étant un geste banal, facilement accepté de tous, il serait, nous semble-t-il, très avantageux de recourir à la vaccination *ab ore* toutes les fois qu'il s'agit d'empêcher sur un vaste territoire le retour offensif de l'endémo-épidémie cholérique. Dans la période de calme, en effet, qui suit la disparition d'une poussée épidémique, on a généralement tout le loisir de rendre populaires, grâce à une propagande suffisamment intense et habile, les grands avantages de la vaccination anticholérique, et en particulier de la vaccination par la bouche, qui dispense de tout traumatisme, de toute « piqûre », puisqu'il s'agit simplement, pour être protégé contre une maladie si redoutable, d'avalier quelques comprimés dont l'absorption ne s'accompagne la plupart du temps d'aucune espèce de trouble.

On pourrait ainsi s'en remettre à la bonne volonté des populations, pour que les doses de bilivaccin simplement distribuées par les services sanitaires soient réellement utilisées, sans pour cela avoir à faire intervenir un lourd appareil d'exécution et de contrôle, dont il s'agit précisément d'éviter l'emploi.

La vaccination anticholérique, si efficace quand elle est suffisamment généralisée, pourrait ainsi entrer dans les habitudes de masses de plus en plus importantes de la population, masses certes de moins en moins évoluées, mais tou-

jours capable néanmoins du minimum d'éducation que comporte l'usage de la bilivaccination par la bouche. On pourrait, de cette manière, augmenter suffisamment la résistance du terrain tout entier sur lequel se développent les épidémies de choléra pour que, celles-ci devenant de plus en plus rares et de moins en moins intenses on puisse en arriver à envisager l'extinction complète du mal.

Dans ces périodes d'épidémie d'ailleurs, période de danger imminent, où il ne s'agit plus de tenir compte des répugnances ou de l'indolence des populations, c'est alors, du fait de la facilité de son contrôle même, que la méthode de vaccination par voie sous-cutanée reprend possession de tous ses avantages. D'autant plus, et Cantacuzène l'a montré depuis l'époque des épidémies de Roumanie, que sur les deux inoculations que comporte l'administration du vaccin par voie sous-cutanée, on peut sans inconvénient augmenter beaucoup la première dose de vaccin, obtenant ainsi en une seule fois un très notable degré d'immunité.

Par conséquent, admettant comme équivalent le degré de protection apporté par l'usage de l'un et l'autre mode de vaccination, et réservant la vaccination par voie sous-cutanée à la lutte contre l'épidémie une fois déclarée, nous attribuons à la bilivaccination *ab ore* de Besredka un très vaste domaine.

Ce domaine sera celui de la vaccination anticholérique en tant que mesure d'application totale, renouvelée et pour tout dire permanente. Une telle immunisation, obtenue par la lente « persuasion » des populations, sera certes longue à obtenir, mais elle est aussi la seule dont les effets puissent se révéler assez étendus et profonds pour permettre enfin de déraciner des territoires d'Extrême-Orient cette endémo-épidémie cholérique jusqu'à présent, et malgré tous les efforts, sans cesse renaissante.

CONCLUSIONS

I. — La vaccination anticholérique constitue une arme puissante et sûre, d'importance primordiale dans la lutte contre l'endémo-épidémie cholérique; mais elle demande, pour donner ses pleins effets, à être employée avec foi, énergie et ténacité.

II. — Aux classiques méthodes de vaccination sous-cutanées généralement employées, deux procédés plus récents : le vaccin sensibilisé et le bilivaccin, apportent deux perfectionnements; le premier une innocuité encore plus grande; le second, avec cette même innocuité, une aisance d'utilisation favorable à la large et nécessaire diffusion de la méthode.

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
H. MANDOUX.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 7 juin 1933.

Pour le Recteur :
Le Doyen délégué,
C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBATUCCI (S.). — Le choléra aux Indes. *Presse médicale*, 24 février 1926, n° 16.
2. ARNAUD. — Le choléra dans l'armée hellénique en 1912-1913. *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. 71, 1914, p. 384.
3. AUDIBERT. — L'épidémie de choléra en Indochine en 1926-1927. *Bull. de l'Office international d'hyg. publ.*, vol. 20, mai 1928, n° 5, p. 692-701. (Analysé dans le *Tropical Disease Bulletin*, vol. 26, févr. 1929, n° 2.)
4. BALTEANO (J.) et LUPU (N.). — *C. R. Soc. de biol.*, t. 76, 1914, p. 680 à 683.
5. BARS (F.). — Epidémie de choléra asiatique, observée en Tunisie dans l'armée serbe, après la retraite d'Albanie (janvier-mars 1916). Thèse Bordeaux, 1918-1919, n° 78.
6. BESREDKA (A.). — *C. R. Acad. des sciences*, juin 1902, p. 1330; *Ann. de l'Institut Pasteur*, déc. 1902.
7. — Rôle de l'intestin dans la dysenterie, la fièvre typhoïde et le choléra. Etude sur l'immunité dans les maladies infectieuses, XI, p. 289, Paris, 1928, Masson, édit., et *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. XVIII, 1920, p. 121.
8. — De la vaccination contre le choléra. *Bull. de l'Institut Pasteur*, Paris, 15 et 30 janv. 1922, XX, n° 1, p. 41, et n° 2.
9. — Immunisation générale par l'immunisation locale. *Bull. de l'Institut Pasteur*, 30 juin et 15 juill. 1922.
10. — Immunisation par voie buccale contre la dysenterie, la fièvre typhoïde et le choléra. Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses, chap. XII, p. 308, Paris, Masson et Cie, 1928. (Conférence faite au Cours

- international d'hygiène, à l'Institut d'hygiène de la Faculté de médecine de Paris, 26 janv. 1927.)
11. — Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses, Masson, édit., Paris, 1928.
 12. BESREDKA et GOLOVANOF. — De la vaccination anticholérique. Etude sur l'immunité locale. *C. R. Soc. de biol.*, vol. 89, 1923, n° 10; n° 31, p. 933-935, 12 francs.
 13. BRAHMACHARI (B. B.). — Recherches sur le choléra dans le Bengale rural, 1923-1926. Rapport analysé par le colonel J. D. Graham, in *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, XIX, mai 1927, n° 5, p. 560.
 14. BORDET (J.). — Immunité. Traité de physiologie normale et pathologique, publié sous la direction de H. ROGER et BINET, Masson, édit., Paris, 1927.
 15. BORGER. — *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, nov. 1912, p. 2051.
 16. CANTACUZÈNE (J.). — La pathogénie du choléra et la vaccination anticholérique. (Mémoire publié à l'occasion du jubilé d'E. METCHNIKOF.) *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXXIV, févr. 1920, n° 2, p. 57.
 17. CANTANJAL (A.). — *Rev. Filipina de Medic. y Farmacia*, avril 1923.
 18. CARDAMATIS. — *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 13 mai 1914.
 19. CHOUKEVITCH. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, XXV, p. 433.
 20. CORNWALD (J.) et LAFRENAIS. — *Indian Journ. of Med. Research*, vol. II, 1924.
 21. DIETRICH (W.). — *Klin. Wochenschr.*, 1917, n° 31.
 22. DOPFER. — Nouveau traité de médecine et de thérapeutique. Maladies exotiques. Article : Choléra.
 23. DUGUET (M.-L.-F.), CAUSERET (P.-J.-J.) et ESCALIER (J.-A.-E.). — La défense des Territoires du Levant placés sous mandat français contre l'épidémie de choléra ayant sévi en Irak (juill.-déc. 1927). *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, année 1928, vol. 89.
 24. ENGELHARDT (W. E.) et RAY (Jyotis Chandra). — Zur frage der ovalen Immunisierung gegen choléra (Immunisa-

- tion par la bouche contre le choléra). *Zeitschr. f. Hyg InfektionsKr.*, vol. 107, 25 juin 1927, n^{es} 3-4, p. 663-676. (Analysé dans *Tropical Disease Bulletin*, vol. 23, avril 1928, n^o 4, p. 311.)
25. EPSTEIN (D^r Stephane). — Immunité locale dans la thérapeutique, E. Le François, édit., Paris, 1933.
26. FERRAN (J.). — C. R. Acad. des Sciences, année 1885, n^o 100, p. 959, séance du 13 avril 1885 : « Lettre de Tovtose (Catalogne) datée du 31 mars 1885. »
27. — Sur la prophylaxie du choléra au moyen d'injections hypodermiques de cultures pures de bacilles virgules. C. R. Acad. des sciences, séance du 13 juillet 1885.
28. — Revendications de priorité à propos des travaux de W. M. Haffkine sur les vaccinations anticholériques. *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. IV, 30 déc. 1906, n^o 24.
29. FURSTENBERG. — Données statistiques au sujet du choléra à Odessa. (Revue des travaux sur le choléra à Odessa, 1918-1922) Chaire de médecine prophylactique de la ville d'Odessa. Commissariat de la santé publique de la République d'Ukraine. Editions d'Etat « Oukrnaouka », Odessa, 1929.
30. GAIDE, inspecteur des services sanitaires et médicaux. — Le choléra en Indochine en 1927 et 1928. Ministère des Colonies. *Ann. de méd. et de pharm. colon.*, t. XXVI, juill.-août-sept. 1929, n^o 3.
31. GAIDE et BLANDIN. — Note sur l'épidémie de choléra de 1927 à 1928 et sur la campagne de vaccination anticholérique. *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine*, janv. 1929, n^o 1, p. 7.
32. GAMALEIA. — De l'entéro-vaccination dans le choléra. *Prophylactichesk. Mediz.*, nov.-déc. 1922, n^{os} 4 et 5, p. 14-18. (Sommaire dans le *Bull. de l'Institut Pasteur*, vol. 21, 15 sept. 1923, n^o 17, p. 696.)
33. GLOTOF (E.). — De l'immunisation contre le choléra par la voie buccale. *C. R. Soc. de biol.*, vol. 89, 7 juill. 1923, vol. 89, n^o 24, p. 368-369 (1 ref.). (Analysé dans *Tro-*

- pical diseases Bulletin*, janv. 1924, vol. 21, n° 1, p. 73.)
34. GLOUKHOF, SOKOLOWA et GOVEMYKINA. — Nouvelles recherches sur les anticorps de 73 personnes vaccinées au moyen de comprimés cholériques et de la poudre de cacao. *Hygiène et Epidémiologie*, Moscou, vol. 4, janv.-févr. 1925, p. 63. (Sommaire dans le *Bull. de l'Institut Pasteur*, vol. 23, 30 juin 1925, n° 12, p. 557.)
35. GOLOVANOF (M.). — De l'action de la bile prise par la bouche sur la réceptivité vis-à-vis des vibrions cholériques injectés dans les veines. *C. R. Soc. de biol.*, vol. 89, 22 déc. 1923, n° 37, p. 1263-1264.
36. GOLOVANOF. — Sur la spécificité de l'antivirus spécifique. *C. R. Soc. de biol.*, vol. 91, 27 déc. 1924, n° 37, p. 1379-1381.
37. HAFFKINE (W. M.). — Les vaccinations anticholériques aux Indes. *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. IV, n° 17, 1906.
38. — Remarques sur la note de M. Ferran. *Bull. de l'Institut Pasteur* (à la suite de la note de Ferran intitulée : Revendications de priorité à propos de la note de W. M. Haffkine), t. IV, 30 déc. 1906, n° 24, p. 1020.
39. D^r HÉRELLE. — *C. R. Soc. de biol.*, vol. 88, 24 mars 1923, n° 11, p. 723-724.
40. — Le choléra asiatique. *Presse médicale*, vol. 36, 1^{er} août 1928, n° 61, p. 961-964.
41. — Le choléra. Communication du 1^{er} Congrès international de microbiologie, t. I, p. 436, Masson, édit., Paris.
42. HERMANT. — Mesures de prévention et de suppression des épidémies de choléra. *Ann. de méd. et de pharm. col.*, vol. 119, juin-août-sept. 1930, n° 3, p. 362-377.
43. HIDA (O.) et TOYODA (H.). — De l'immunité active par le tube digestif. *Saikingaku-Zasshi*, n° 138.
44. HOROWITZ-WLASOVA (L.-M.) et PIROJNIKOVA. — Contribution à l'étude de la vaccination par voie buccale. *Ann. de l'Institut Pasteur*, Paris, 1926, XL, p. 727-731; *C. R. Soc. de biol.*, t. XCIV, 1926, p. 1067.

45. HURÉ (Maurice). — Essai de stérilisation des porteurs sains de vibrions cholériques par la méthode de Besredka. *C. R. Soc. de biol.*, vol. III, 16 déc. 1932, n° 39, p. 877-878. (Analysé dans le *Tropical disease Bulletin*, vol. 30, mars 1933, n° 3, p. 176.)
46. ICHIKAWA (S.). — Un vaccin anticholérique préventif qui ne produit pas de réactions. *Osaka-Igakkaï-Zasshi*, vol. 15, n° 16, 1916.
47. IGARASHI (R.) et TANAKA (M.). — Expériences sur l'immunité consécutive à la vaccination anticholérique. *Cholera Epidemic in Tokyo*, 1922.
48. INOMATA (G.). — Etude comparée des vaccins anticholériques. *Kinsei-Igaku*, vol. 5, n° 10, 1916.
49. ISHIWARA (S.). — Etude comparée des réactions produites par le vaccin anticholérique ordinaire et le vaccin sensibilisé dans l'épidémie de 1916 à Tokio. *The Epidemic of cholera*, 1922.
50. JUDE (L.-V.-R.), MARTIN (L.-H.-D.-H.) et MILLISCHER (P.). — La défense des territoires du Levant placés sous mandat français contre l'épidémie de choléra ayant sévi en Irak (juill.-déc. 1931). *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, t. XCVII, déc. 1933, n° 5, p. 529.
51. KANEVSKAÏA (D^r). — Compte rendu du travail fourni par le premier groupe de vaccination de la ville d'Odessa pendant l'épidémie de choléra du mois de septembre au mois de novembre 1918. Le choléra à Odessa en 1918-1922. Editions d'Etat « Oukrnaouka », Odessa, 1929.
52. KAWAI (Nawoji). — Sur l'efficacité du vaccin anticholérique préparé par l'acide chlorhydrique. *Eisei Deusen. Z. (Journ. of Hyg. and Inf. Dis.)*, vol. 18, janv. 1923, nos 2 et 3. (Sommaire dans le *Japan Med. world. Tokyo*, vol. 3, 15 juill. 1923, n° 7, p. 166-167.
53. KEPINOF (Léon). — Etude sur l'immunité non spécifique. Action immunisante des filtrats bactériens non spécifiques sur l'infection cholérique. *C. R. Soc. de biol.*, vol. 91, 4 juill. 1924, n° 23, p. 244-246.

54. KLÜCHIN (S.) et VOGODTSCHIKOF. — Experimentelle Bewertung der Choleravakzinationsmethode *per os*. *Cent. f. Bakt. s. Abt. Orig.*, vol. 94, 20 janv. 1923, n^o 1, p. 6-15 (13 rep.). (Analysé in *Tropical Disease Bulletin*, vol. 22, oct. 1923, n^o 10, p. 769.)
55. KOROBKOVA (E.) et ZENINE (A.). — Vaccination anticholérique *per os*. *Rev. Microbiol. et Epidemiol. Saratof*, vol. 2, 1923, n^{os} 3 et 4. En russe, p. 51-54 (1 ref.). Sommaire français, p. 104. (Analysé dans *Tropical disease Bulletin*, vol. 21, nov. 1924, n^o 11, p. 887.)
56. KOYAMA (R.) et YANAGISAWA (S.). — De la conservation du vaccin anticholérique et du vaccin antityphique. *Saikingaku-Zasshi*, 1922, n^o 320.
57. LASNET. — Le choléra en 1927 en Indochine. *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, vol. 21, mai 1929, n^o 5, p. 771-774 (2 fig.). (Analysé dans le *Tropical disease Bulletin*, vol. 27, janv. 1930, n^o 1, p. 11.)
58. LE DANTEC. — Précis de pathologie exotique. T. I, éd. de 1924, p. 596-598.
59. LÉGER (Marcel). — Ce que nous savons et ce que nous ignorons encore de l'épidémiologie du choléra. Les grandes endémies tropicales, 1932 (Institut d'hygiène de la Faculté de médecine de Paris, Inspection générale du Service de santé du ministère des Colonies), Paris, Vigot frères, édit.
60. MACRAE. — Cholera and preventive inoculation in Gayla, Jail. *Indian Med. Gaz.*, Calcutta, 1894.
61. MAITRA (G.-C.). — Comparaison entre le bilivaccin et le vaccin anticholérique du commerce. *Indian Med. Gaz.*, vol. 61, 1926, p. 334.
62. MASAKI (Shunji). — Du mécanisme de l'infection cholérique et de la vaccination contre le choléra par voie buccale. *Keio Igaku (Keio Med. Journ.)*, vol. 2, juin 1922, n^o 6; *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XXXVI, 5 mai 1922, p. 399.)
63. METCHNIKOFF. — L'immunité dans les maladies infectieuses.
64. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VIII, p. 529.

65. MORGAN (M.-T.). — L'épidémie de choléra en Irak dans l'été 1931. *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, t. XXIII, déc. 1931, n° 12, p. 2165.
66. NGUYEN-VAN-KHAI. — Contribution à l'étude de la prophylaxie du choléra par la vaccination anticholérique (Résultats constatés dans la province de Tan-An de 1926 à 1930). *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine*.
67. NOBUTA (K.). — Etude expérimentale sur l'immunité mixte. *Kyoto-Furit sui Kadaigaku-Zasshi*, 1924, n° 98.
68. NOMURA (T.), SOTOMA (G.) et HARADA (S.). — De l'épidémie de choléra à Osaka en 1920. *Eiseigaku-Densenbyogaku-Zasshi*, vol. 16, 1920.
69. OTTEN (L.) et KIRSCHNER (L.). — Au sujet de la vaccination par la bouche et parentérale dans la dysenterie bacillaire. *Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Neder. Indie*, vol. 1, 1927.
70. PEVERELLI (P.). — De vaccinatie tegen cholera langs den weg van het darmkanaal (Vaccination anticholérique par la voie intestinale). *Nederland Tijdschr. u. Geneesk.*, 68^e année, 2^e semestre, 2 août 1924, n° 5, p. 638-640.
71. R. PONS, médecin commandant. — Les grandes endémies tropicales, année 1932, p. 123.
72. POTTEVIN (Dr). — Sur les causes de l'éclosion et de la diffusion du choléra, le rôle des porteurs de germes et les résultats de la vaccination préventive. *Bull. de l'Office internat. d'hygiène publique*, t. XVII, fasc. 8.
73. QUEMENER (E.). — Epidémie de choléra dans l'établissement français de Karikal (juin-juillet-août 1927). *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 12 oct. 1927, t. XX.
74. QUÉNARDEL. — Vaccination anticholérique. Echec de la méthode à Siem. Réap. *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine*, oct. 1931, n° 9, p. 718.
75. ROKURO TAKANO, ITSUYA OHTSUBO, ZENJURO INOUE. — Etude du choléra au Japon. Société des Nations, organisation d'hygiène, Genève, 1926.

76. ROMBY (Paolo). — Note sur les résultats obtenus par la vaccination anticholérique sur les troupes de la 3^e armée italienne. Congrès international de médecine et de pharmacie militaires, Rome, 1923. (Analysé dans les *Arch. de méd. et de pharm. militaires*, t. LXXXI, n° 6.)
77. ROUSSEAU, médecin lieutenant-colonel. — Les maladies transmissibles observées dans les colonies françaises et territoires sous mandat pendant l'année 1927. Ministère des Colonies, *Ann. de méd. et de pharm. colon.*, t. XXVI, avril-mai-juin 1929, n° 2, p. 145.
78. RUSSELL (A.-J.-H.). — Bilivaccin cholérique et vaccin anticholérique, un champ d'expériences comparatives. Editions de la Société des Nations, oct. 1927, Genève. (Analysé dans le *Tropical Diseases Bulletin*, vol. 25, avril 1928, n° 4, p. 312.)
79. — Besredka's cholera Bilivaccin, versus anticholera vaccin : a comparative field test. Far Eastern Assoc. Trop. Med. Trans. Seventh Congress, *British India*, vol. 1, 1927, p. 523-530. (Analysé dans *Tropical disease Bulletin*, vol. 27, 1930, n° 1.)
80. — Un essai d'application du bactériophage à la prévention du choléra. *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, févr. 1932, t. XXIV, n° 2.
81. SAKAGAMI (K.). — Le pouvoir bactéricide du sérum humain consécutif à la vaccination avec le vaccin antityphique et anticholérique mixte. *Eiseigaku-Deusenbyogaku-Zasshi*, vol. 13, 1917, n° 5.
83. SALIMBENI. — Recherches sur la vaccination préventive anticholérique. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1915, t. 8, p. 17 et 22.
84. SANARELLI (G.). — Le choléra (en italien), Institute Editoriale scientifico Milan. (Analysé dans *Bull. de l'Office internat. d'hyg. publ.*, avril 1931, t. XXIII, n° 4, p. 704.)
85. SARRAMON. — Sur l'emploi préventif du vaccin anticholérique par voie buccale. *Bull. de la Soc. méd.-chir. de l'Indochine*, vol. 8, févr. 1930, n° 2, p. 180-183. (Analysé

- dans le *Bull. de l'Institut Pasteur*, 15 déc. 1931, n° 23, p. 1114, et *Tropical Disease Bulletin*, vol. 28, juin 1931, n° 6, p. 434.)
86. SAWAS. — *Bull. internat. d'hyg. publ.*, oct. 1914, p. 1670.
87. SHIGA (K.). — Du mode d'immunité interne contre l'infection de l'intestin. *Saikingaku-Zasshi*, 1907, n° 138.
88. SHIGA (K.) et YABE (S.). — Effets et réactions produits par les vaccins. *Saikingaku-Zasshi*, 1917, n° 257.
89. SUKEGAWA (K.). — Etudes expérimentales avec le vaccin sensibilisé. *Saikingaku-Zasshi*, 1917, nos 263-266.
90. TAKAKI (I.). — Etude comparative des effets produits par le vaccin anticholérique ordinaire et le vaccin sensibilisé. *Eiseigaku-Densenbyogaku-Zasshi*, vol. 12, 1917, n° 5.
91. TAKANO (R.). — La préparation du vaccin anticholérique sensibilisé. *Tokyo Ijishinshi*, n° 2001, 1916 (*Tokyoer Mediz. Wochenschr.*).
92. TAKANO (R.) et YABE (S.). — L'application pratique des études expérimentales sur le vaccin anticholérique. *Saikingaku-Zasshi*, 1911, n° 254.
93. TAKEUCHI (M.). — Expériences sur l'animal faites au sujet de l'immunité anticholérique. *Igakuchuo-Zasshi*, 1917, n° 263.
94. TORIGATA (R.) et UYEDA (O.). — Experimenteller vergleich des Natioimmunogens mits dem Koktoimmunogen von Cholera vibrionen unter besonder Berücksichtigung den Toxizität und der immunisatorischen Efolge. (Comparaison des antigènes cholériques chauffés et non chauffés, en particulier au point de vue de leur toxicité et de leur force immunisante.) *Zentr. f. Bakt. Abt. Orig.*, vol. 112, 10 mai 1929, nos 1-2, p. 91-108. (Analysé dans le *Tropical Disease Bulletin*, vol. 26, août 1929, n° 8, p. 630.)
96. URBAIN. — Historique de la vaccination anticholérique. (*Rev. prat. des mal. des pays chauds*, sept. 1930.)

97. UYEDA (O.). — L' « Impedin Erscheinung » du vibrion cholérique. *Nihon-Biseibutsugakkai-Zasshi*, vol. 16, 1922, n° 12 (*Zeitschr. des Japanischen Mikrobiologischen Gesellschaft*).
98. VAUDREMER. — Le choléra à Corfou. *In* Prophylaxie du choléra et du typhus en Orient, Baillièrre et fils, édit., Paris, 1924.
99. VIOLLE (H.). — Le choléra, Masson, édit., Paris, 1919.
100. YABE (S.). — Etude comparée des vaccins anticholériques chauffés et sensibilisés. *Tokyo-Ijishinshi*, 1916, n° 1999.
101. — L'application pratique et étude expérimentale du vaccin anticholérique sensibilisé. *Saikingaku-Zasshi*, 1917, n°s 265-266.
102. YASUDA (Saburoji). — Immunological study of cholera vibrio Killed by Chloroform vapour. *Sei-i-Kwai Med. Journ.*, vol. 49, juillet 1930, n° 7. (*Tokyo Jikeikai Med. School*, Tokyo) (en japonais, sommaire anglais de 7 pages). (Analysé dans *Tropical Disease Bulletin*, vol. 28, nov. 1931, n° 11, p. 879.)
103. ZABOLOTNY (O. K.). — La pratique de la vaccination anticholérique par la bouche (The practice of anticholera-vaccination [*per os*]). *Hygiène et Epidémiologie*, Moscou, août 1922, n° 1, p. 73, en russe. (Analysé dans le *Tropical Disease Bulletin*, mai 1923, p. 372.)
104. ZVIEREFF (B. V.). — Inoculation préventive contre le choléra. Résultats statistiques de l'épidémie de choléra de 1908 et 1909 à Saint-Pétersbourg. *Russki Vrach*, Saint-Pétersbourg, t. VIII, 1909, p. 1119.

